

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE
UND IMMUNOLOGIE DER RUHR - UNIVERSITÄT BOCHUM

Leiter: Professor Dr. W. Opferkuch

Entwicklung der Resistenz von Enterobacteriaceen
gegenüber β -Laktam-Antibiotika

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Irene Kubischik
aus Bochum

Bochum 1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE
UND IMMUNOLOGIE DER RUHR - UNIVERSITÄT BOCHUM

Leiter: Professor Dr. W. Opferkuch

Entwicklung der Resistenz von Enterobacteriaceen
gegenüber β -Laktam-Antibiotika

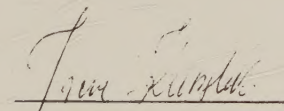
Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Irene Kubischik
aus Bochum

Bochum 1983

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. W. Opferkuch
für die Überlassung des Themas und die stets gewährte
freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser
Arbeit.

Frau Ursula Heuzeroth danke ich für die wertvollen
Hinweise in Bezug auf alle anfallenden formellen Fragen.


(Unterschrift)

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Teil A

I.	Einführung	1
II.	Theoretische Einführung über Resistenz	
1.	Definition	4
2.	Resistenztypen	5
3.	Entstehung der Resistenz	
	- Resistenzmechanismus	12
4.	Stammbaum der Penicilline	17
5.	Stammbaum der Cephalosporine	18
6.	Enzymatischer Abbau der β -Laktam-Antibiotika	19
7.	Wirkung des β -Laktam-Antibiotikums	20

Teil B

I.	Material und Methoden	22
II.	Ergebnisse	25
1.	Auswertung des gesamten Untersuchungsgutes	26
a)	Die Entwicklung der Ampicillin-Resistenz	32
b)	Die Entwicklung der Cephalothin-Resistenz	32
c)	Die Entwicklung der Sulfamethoxazol-Trimethoprim-(SXT)-Resistenz	34
d)	Die Entwicklung der Gentamicin-Resistenz	34

	<u>Seite</u>
2. Aufschlüsselung der Gesamtauswertung nach Krankenhäusern	36
3. Vergleich der Resistenzentwicklung bei Keimen, die aus Urinen bzw. Varia stammen	47
4. Die Resistenzentwicklung bei Pseudomonas aeruginosa	55
III. Diskussion	63
IV. Zusammenfassung	70
V. Literaturverzeichnis	71
VI. Lebenslauf	74

Abbildungen

Abb. 1	Konjugation
Abb. 2	Transformation
Abb. 3	Transduktion
Abb. 4	Transposition
Abb. 5	Aufbau bakterieller Zellwände
Abb. 6	Lokalisation der β -Laktamasen
Abb. 7	Stammbaum der Penicilline
Abb. 8	Stammbaum der Cephalosporine
Abb. 9	Abbau von Penicillin
Abb. 10	Abbau von Cephalosporinen
Abb. 11	Resistenzverhalten gegen Ampicillin
Abb. 12	Resistenzverhalten gegen Cephalotin
Abb. 13	Resistenzverhalten gegen Sulfamthoxazol- Trimethoprim
Abb. 14	Resistenzverhalten gegen Gentamicin
Abb. 15	Resistenzverhalten gegen Pseudomonas Aeruginosa

Tabellen

Tab. 1	Anzahl der untersuchten Stämme
Tab. 2	Gesamtauswertung der Resistenzentwicklung
Tab. 3	Vertrauensgrenze der Resistenzbestimmung
Tab. 4	Augusta-Kranken-Anstalt Bochum
Tab. 5	Marienhospital Herne
Tab. 6	St. Josefs-Hospital Bochum
Tab. 7	Landeskinderklinik
Tab. 8	Anzahl der untersuchten Keime mit Aufteilung auf aus Urinen und Varien isolierten
Tab. 9	Aufteilung auf aus Urinen und Varien isolierten Keime in jeden von vier Krankenhäusern
Tab. 10	Resistenzverhalten E. coli, Proteus mir., Klebsiella, gegenüber Ampic., Ceph., SXT bei Keimm. isoliert aus Varia
Tab. 11	Resistenzverhalten E. coli, Proteus mirab., Klebsiella gegenüber Ampic., Ceph., SXT bei Keimm. isoliert aus Urinen
Tab. 12	Gesamte Auswertung für Pseudomonas aerug. (in allen vier Krankenhäusern)
Tab. 13	Vertrauensgrenze
Tab. 14	Aufteilung Urin, Varia und Blutkultur

TEIL A

I. Einführung

In den letzten Jahren wurden in zunehmendem Maße Ampicillin-resistente Bakterien aus klinischem Untersuchungsgut isoliert. Die höchste Resistenzquote war bei den Enterobacteriaceen zu beobachten. Der breite Einsatz von neuen Antibiotika aus der Cephalosporin- und Penicillin-Gruppe brachte jedoch die Erkenntnis, daß der Prozentsatz der Keime, die vorher resistent gewesen waren, deutlich zurückging. Die vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, diese Beobachtungen näher zu untersuchen.

Das Ausgangsmaterial zu den Untersuchungen, das im zweiten Teil dieser Arbeit (Material und Methoden) ausführlich dargestellt ist, besteht aus einer Zusammenstellung von Befunden des Lehrstuhls für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Ruhr-Universität Bochum. Das Befundmaterial stammt aus Abstrichen, Punktionen, Blut, Liquor sowie Urinproben, die während der Jahre 1977 - 1980 aus vier Bochumer Kliniken zur Begutachtung eingesandt worden waren.

Das gesamte Untersuchungsgut wurde in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt und statistisch ausgewertet.

Es wurde zunächst eine Zusammenstellung des gesamten Materials vorgenommen, die die allgemeine Tendenz der Resistenzentwicklung von Enterobacteriaceen gegenüber vier ausgewählten Chemotherapeutika aufzeigt (Tabelle 2). Dann wurde das gesamte Material aufgeschlüsselt nach seiner Herkunft, d.h. es wurde untersucht, ob die Ergebnisse variieren, wenn das Material aus verschiedenen Krankenhäusern stammt (Tabellen 4,5,6,7). Schließlich wurde das gesamte Material noch daraufhin begutachtet, ob sich eine Veränderung der Resistenzsituation zeigt,

wenn die diagnostizierten Keime aus unterschiedlichem Einsendematerial stammen (Tabellen 8,9,10,11). Tabelle 8 zeigt hierbei die Aufteilung des gesamten Untersuchungsgutes nach seiner Herkunft aus Varia bzw. Urin; Tabelle 9 zeigt dieselbe Aufteilung in jedem einzelnen Krankenhaus.

Bei diesen Beobachtungen des Untersuchungsmaterials wurde sichtbar, daß die Ergebnisse der Jahre 1977/1978 gegenüber denen der Jahre 1979/1980 unterschiedlich ausgefallen sind. Dies bestätigte die Vermutung, daß die Resistenzentwicklung der diagnostizierten Keime, insbesondere *E. coli*, *Proteus mirabilis* und Klebsiellen, gegenüber den Präparaten der neuen Cephalosporingeneration im Vergleich zur vorhergehenden rückläufig ist; die Zahl der resistenten Keime sank. Es kommt dieser neuen Generation der Cephalosporinpräparate infolgedessen auch im Hinblick auf die Resistenzsituation eine verbesserte therapeutische Bedeutung zu.

Weiterhin hat sich anhand dieser Zusammenstellung ein deutlicher Anstieg der Resistenz der untersuchten Keime gegenüber Sulfamethoxazol-Trimethoprim (SXT) im Jahre 1980 gezeigt. Die Ergebnisse der Gesamtauswertung des Materials lassen sich mit kleinen Ausnahmen auf die Situation in den Krankenhäusern übertragen. Schlüsselt man die isolierten Keime nach ihrer Herkunft (aus Urin bzw. Varia) auf, so ergeben sich interessante Beobachtungen in Bezug auf die Gesamtauswertung. Die Tabellen 10 und 11 geben das Resistenzverhalten von *E. coli*, *Proteus mirabilis* und Klebsiellen gegenüber Ampicillin, Cephalothin und SXT an und zeigen, daß der Prozentsatz der resistenten Keime bei den aus Urin gewonnenen Keimen höher liegt als bei denjenigen, die aus Varia gewonnen wurden.

Das von den neuen Cephalosporinpräparaten erwartete Wirkungsspektrum hat sich bestätigt: die Zahl der resistenten

Keime (in der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die Enterobacteriaceen *E. coli*, *Proteus mirabilis* und Klebsiellen) ist gesunken. Diese Beobachtung wird auch von den vorgelegten Untersuchungen bestätigt.

II. Theoretische Einführung über Resistenz

1. Definition

Resistenz bedeutet nach Wahring (16) Widerstand, Widerstandsfähigkeit, Zählebigkeit insbesondere von Krankheitserregern. Ein Keim wird dann als "resistent" gegen ein bestimmtes Antibiotikum bezeichnet, wenn die in vitro ermittelte minimale Hemmkonzentration (MHK) in vivo am Wirkungsort (im Serum oder im Gewebe) nicht erreichbar ist, mit anderen Worten, wenn sich die Keime trotz einer in vivo erreichbaren Konzentration des Antibiotikums noch vermehren können. Aus diesem Grund ist eine rationelle und erfolgreiche Anwendung von Chemotherapeutika (Synthetika, Antibiotika) ohne Kenntnis der jeweiligen Resistenzsituation nicht möglich.

Die Beobachtung, daß Erreger gegen Chemotherapeutika resistent werden, ist so alt wie die Chemotherapie. Offenbar handelt es sich bei der Ausbildung dieser Resistenzmechanismen um alte ökologische Prinzipien. Schon 1970 beschrieb Paul Ehrlich (7) die trypanozide Wirkung von p-Rosanilin, und im gleichen Jahr fanden seine Mitarbeiter Franke und Röhl das Auftreten von Resistenz gegen dieses Präparat nach wiederholter Anwendung im Tierversuch. Waren schon Ende der dreißiger Jahre die Sulfonamid-resistenten Gonokokken bekannt, so wurden Mitte der fünfziger Jahre die Penicillin-resistenten Staphylokokken, Ende der sechziger Jahre die multiresistenten Klebsiellen, Serratien und Enterobacter, und in den siebziger Jahren die Penicillin- bzw. Ampicillin-resistenten Gonokokken sowie später Haemophilus influenzae beschrieben. Wenn wir Resistenz als Nichtbeeinflussbarkeit der Vermehrung eines bakteriellen Erregers durch eine am Ort der Infektion er-

zielbare Konzentration eines Antibiotikums verstehen, dann haben wir schon eine wichtige Eigentümlichkeit dieses Phänomens aufgezeigt. Der Hinweis auf die Konzentrationsabhängigkeit macht deutlich, daß Resistenz stets ein relativer Begriff ist. Ein Erreger, der beispielsweise bei einer niedrigen Dosierung des Medikaments als "resistent" erscheint, kann sich gegen eine höhere Dosierung als "sensibel" erweisen.

Die Entwicklung von Resistenz bei einem Erreger ist ein sehr komplizierter Vorgang, der nicht exakt dargestellt oder eingeteilt werden kann. Trotzdem hat man sich der Übersichtlichkeit halber und aufgrund der bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten darauf festgelegt, den Begriff nach "Resistenztypen" und "Resistenzmechanismen" zu definieren.

2. Resistenztypen

So unterscheidet man drei Resistenztypen:

- A) Die natürliche Resistenz einer Spezies;
- B) Die primär oder sekundär erworbene chromosomale Resistenz;
- C) Die extrachromosomale, übertragbare oder plasmidbedingte Resistenz.

A)

Die natürliche Resistenz einer Spezies ist eine stets vorhandene Unempfindlichkeit einer Bakterienart gegen bestimmte Antibiotika.

Beispiele: Pseudomonas ist resistent gegen PCN oder Nitrofurantoin; Treponemen sind resistent gegen Sulfonamide; gram-positive Bakterien, die nicht zu den Mykobakterien zählen, sind resistent gegen INH.

B)

Die chromosomale Resistenz ist das Resultat von Gen-Mutationen, die im Bakterienchromosom auftreten. Die Bezeichnung weist primär oder sekundär nur auf den Zeitpunkt der Mutation hin, die vor oder während der Antibiotika-Therapie stattfindet. Die Häufigkeit derartiger Mutationen liegt in der Größenordnung von etwa 10^{-7} bis 10^{-12} . Die Zahl der resistenten Mutanten ist daher sehr gering. Die chromosomale Resistenz ist spezifisch gegen das selektierende Antibiotikum gerichtet. Unter dem Druck der einwirkenden Antiinfektiva (Antibiotika) kommt es zu einer Selektion solcher resistenten Mutanten, die sich dann auf Kosten der sensiblen Anteile der Bakterienpopulation vermehren können.

Nach der Geschwindigkeit der Resistenzentwicklung wird unterschieden zwischen einer "One-step"- und einer "Multiple-Step"-Mutation. Bei der One-step-Mutation tritt die Resistenz relativ rasch auf (nach ein- bis viermaligem Kontakt mit dem Chemotherapeutikum) und ist von der Konzentration des Chemotherapeutikums unabhängig. Man bezeichnet diese One-step-Mutation auch als "Streptomycin-Typ" der Resistenz.

Bei der Multiple-Step-Mutation erfolgt die Resistenzentwicklung langsam und geht stufenweise bis zur Ausprägung der Resistenz vonstatten. Als Merkmale sind mehrere Mutationsschritte erforderlich. Man bezeichnet diese Mutation als "Penicillin-Typ" der Resistenz.

Zum Streptomycin-Typ gehören:

1. Streptomycin
2. Nalidixinsäure
3. Makrolid-Antibiotika
4. Isoniazid
5. Rifampicin

Zum Penicillin-Typ gehören:

1. Sulfonamide
2. Nitrofuram-Derivate
3. β -Laktam-Antibiotika
4. Tetracyclin
5. Chloramphenicol
6. Aminoglykosid-Antibiotika
7. Gegen Pilze wirksame Antibiotika
(Nystation, Amphotericin B, Griseofulvin)

C)

Die plasmidbedingte Resistenzgenen-erscheint nach den neuesten Erkenntnissen bei weitem als die wichtigste und bedeutendste. Hier handelt es sich häufig um eine multiple Resistenz.

Die außerhalb des Bakterienchromosoms lokalisierten Plasmide sind ringförmige DNA-Moleküle, die neben einem oder mehreren Resistenztypen den sogenannten Resistenz-Transfer-Faktor (RTF) enthalten, der für die Übertragung der genetischen Information auf andere Zellen verantwortlich ist. Die Plasmide können sich extrachromosomal und autonom vermehren und sind befähigt, genetische Informationen von Bakterie zu Bakterie zu übertragen, auch wenn es sich um verschiedene Speziesgruppen handelt.

Bei allen Enterobacteriaceen und einigen gram-negativen Bakterien (Pseudomonaden, Neisserien) geschieht die Weitergabe der Resistenzplasmide über folgende Mechanismen:

1. Konjugation

Hier wird durch Plasmabrücken ein direkter Zelle-zu-Zelle-

Kontakt hergestellt. Zwischen zwei Bakterien bildet sich eine Proteinröhre aus, über die Resistenzfaktoren transportiert werden können.

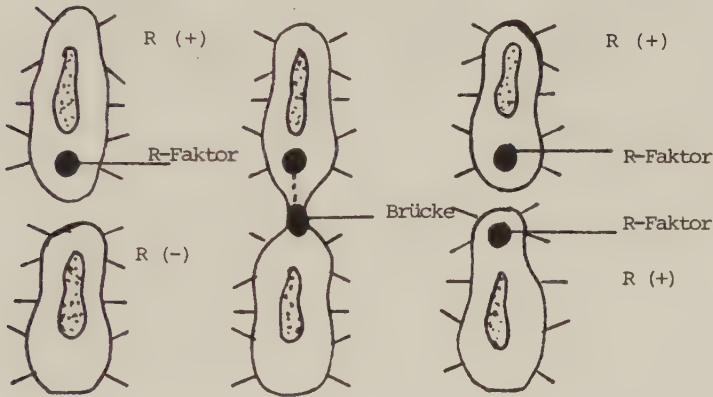


Abb. 1

2. Transformation

(Übertragung reiner DNS, ebenfalls eines Plasmids, von einem Bakterienstamm auf Individuen eines anderen Stammes)

Hier wird DNS mittels Bakteriophagen von Donorzellen auf Akzeptorzellen übertragen (bei gram-positiven Bakterien). Dies hat zur Folge, daß die Erbeigenschaften des Spenders nach erfolgter Transformation beim Empfänger auftreten. Die Übertragung von DNS (ebenfalls einem Plasmid) ist auch von einem Bakterienstamm auf Individuen eines anderen Stammes möglich.

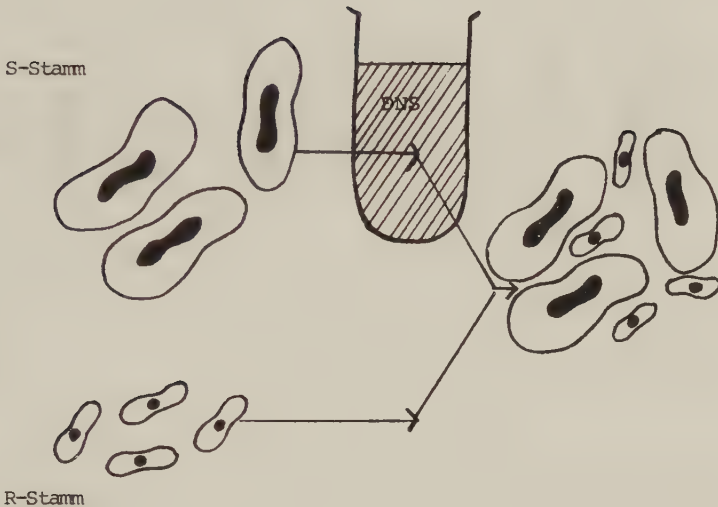


Abb. 2

Dieses Schema zeigt als Beispiel eine Übertragung der genetisch bedingten Fähigkeit zur Kapselbindung auf Individuen eines nicht-kapselbildenden Stammes bei *Pneumococcus*.

3. Transduktion

(Übertragung eines Fragments des genetischen Materials mit Hilfe des Bakteriophagen von einer Bakterienzelle auf eine andere)

Die Phagen werden in das Phagengenom eingebaut, vermehren sich und werden freigesetzt, um als neue Fragmente in die nächste Zelle integriert zu werden.

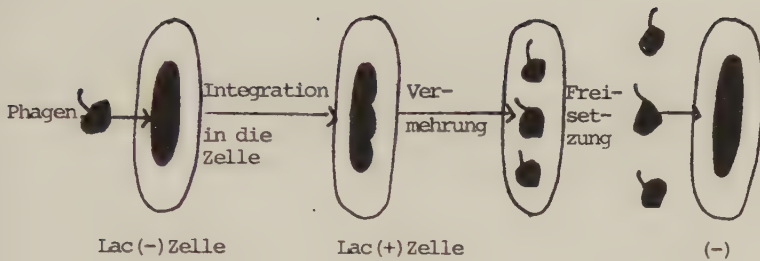


Abb. 3

Plasmide können eine Reihe genetischer Determinanten tragen, aber keineswegs nur Determinanten für die Resistenz gegen Antibiotika. Weitere Gene sind solche, die für die eigene Vermehrung, für die Bildung von Enterotoxin, Hämolysin und anderen Proteinen verantwortlich sind.

Man unterscheidet r- und R-Plasmide:

r-Plasmide

- sind nicht konjugativ;
- haben ein Molekulargewicht von 10×10^6 Dalton;
- die RTF-Replikation fehlt ihnen;
- sie übertragen Resistenz gegen 1 - 2 Chemotherapeutika.

R-Plasmide

- sind konjugativ;
- haben ein höheres Molekulargewicht;
- haben den RTF;
- übertragen Resistenz gegen mehrere Chemotherapeutika.

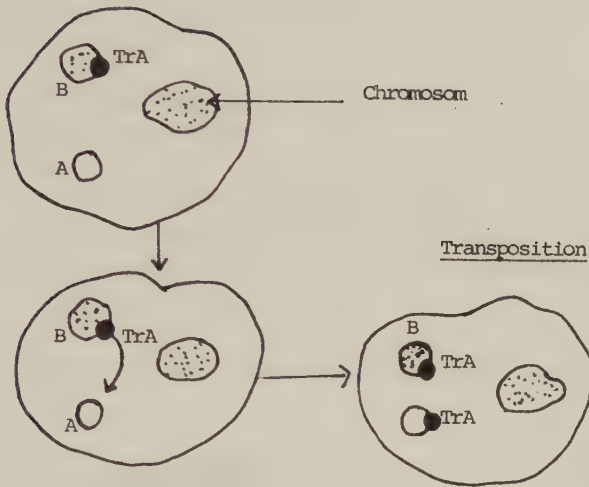
In Experimenten konnte gezeigt werden, daß alle diese Übertragungsmechanismen zudem noch sehr unempfindlich sind. Weder pH-Änderungen noch Temperaturschwankungen

beeinflussen z.B. die Konjugation, solange nicht der Keim selbst geschädigt wurde. Die R-Faktor-Übertragung ist auch bei ruhenden Keimen möglich; sie kann deshalb auch außerhalb des Makroorganismus ablaufen.

Daß die plasmidbedingte Resistenz bisher nicht zu der befürchteten Resistenz und somit zur Unbrauchbarkeit unserer Antibiotika geführt hat, beruht auf zwei Gründen:

1. Plasmide können spontan oder durch plasmidschädigende Einflüsse verlorengehen, wenn der Selektionsdruck über längere Zeit ausbleibt;
2. die Vermehrung von Plasmiden ist für den Keim eine zusätzliche Stoffwechselleistung, die nur unter selektiven Bedingungen vorteilhaft ist. Je nach Menge der zu vermehrenden zusätzlichen plasmidischen DNS sinkt die Teilungsfrequenz der Keime. Bei Wegfall des Selektionsdrucks kommt es somit zu einer Verringerung der plasmidtragenden Keime. Die Gesamtpopulation erscheint dann wieder als "sensibel".

Es ist inzwischen bekannt, daß nicht nur große Plasmide zerbrechen können, sondern daß auch einzelne Genblöcke als sogenannte Transposons zwischen zyklischen DNS-Molekülen ausgetauscht werden können. Es können also für uns bisher stumm erscheinende Plasmide plötzlich Resistenzgene aufnehmen, wie das Beispiel der Ampicillin-Resistenz bei *Haemophilus influenza* zeigt:



- A - Plasmid
B - Plasmid
TrA - Transposon für Ampicillinresistenz - TrA

Abb. 4

3. Die Entstehung der Resistenz - Resistenzmechanismen

Ausgehend von den vorher beschriebenen Resistenztypen soll im folgenden der Mechanismus der Resistenzentwicklung erläutert werden. Obwohl es sich bei der Ausbildung von Resistenz um komplizierte biochemische Vorgänge handelt, werden die Resistenzmechanismen der Übersichtlichkeit halber in vier Gruppen eingeteilt:

1. Aufbau einer Penetrationsbarriere an der äußeren Zellwand der Bakterien;
2. Produktion von Enzymen, die geeignet sind, Antibiotika abzubauen;
3. Veränderung von bakteriellen Strukturen, die den Antibiotika als Angriffspunkte ausgesetzt sind;

4. Veränderung von Stoffwechselwegen, in die Antibiotika eingreifen.

Das Prinzip des Aufbaus einer Penetrationsbarriere wird im folgenden durch den schematischen Aufbau bakterieller Zellwände bei gram-positiven sowie bei gram-negativen Bakterien dargestellt:

Schematischer Aufbau bakterieller Zellwände

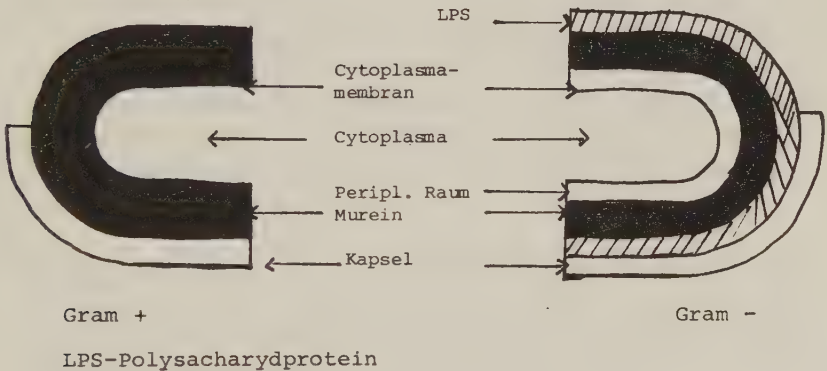


Abb. 5

Das Grundgerüst der bakteriellen Zellwand besteht aus Murein (Peptidoglykan). Bei gram-positiven Keimen umgibt dieses als ein einziges großes Makromolekül in Form eines dreidimensionalen Netzwerks (genannt Mureinoculus) das gesamte Bakterium. Bei gram-positiven Keimen besteht die Zellwand zu ca. 50% aus Murein, bei gram-negativen Keimen zu ca. 10 - 15%. Die Grundbausteine des Mureins sind Aminoszuckerketten, die Glykane, und Oligopeptide, die die Glykanstränge miteinander verbinden.

Es folgt nun ein komplizierter chemischer Aufbau. Im letzten Schritt dieses Vorgangs katalysiert die D-Analin-Transpeptidase unter Abspaltung des endständigen D-Alanins aus dem ursprünglichen Pentapeptid ein Tetrapeptid. Auf diese Weise wird die Peptidbrücke mit dem zweiten D-Analin verknüpft und die Vernetzung der Glykanstränge bewirkt.

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit D-Alanyl-D-Alanin reagieren die β -Laktam-Antibiotika unter Öffnung ihres β -Laktamringes mit der D-Alanin-Transpeptidase und blockieren diese dadurch irreversibel. So wie die Struktur des β -Laktams für die Wirkung der β -Laktamantibiotika verantwortlich ist, beruht auf ihr auch eine besondere Form der Resistenz gegenüber diesen Antibiotika. Die Inaktivierung der Struktur geschieht durch eine β -Laktamase, die den β -Laktamring beim Antibiotikum öffnet. Dadurch verliert das Medikament seine antibiotische Wirkung. β -Laktamasen sind in gram-positiven und in gram-negativen Bakterien unterschiedlich gelagert und werden in unterschiedlicher Menge produziert.

Lokalisation der β -Laktamasen

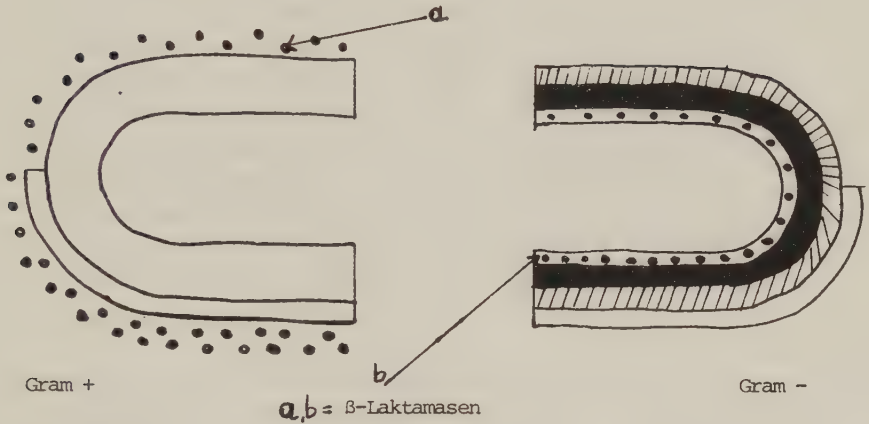


Abb. 6

β -Laktamasen sind eine der wirksamsten Schutzvorrichtungen für den Keim. Die von gram-positiven Bakterien gebildeten β -Laktamasen werden in das den Keim umgebende Milieu abgegeben und bilden dadurch einen Gruppenschutz. Bei gram-negativen Bakterien dagegen verbleiben die β -Laktamasen im periplasmatischen Raum, produzieren weniger Enzyme als gram-positive, geben aber einen individuellen Schutz.

Die meisten Resistenzmechanismen lassen sich nicht eindeutig auf eines dieser Prinzipien zurückführen, sondern sind eine Kombination mehrerer Phänomene, die teilweise bekannt, teilweise noch unerforscht sind. Wir wollen im Verlaufe dieser Arbeit am Beispiel der Resistenzentwicklung von Enterobacteriaceen gegenüber β -Laktamantibiotika verfolgen, wie sich die wechselseitigen Einflüsse von Medikamenten auf Krankheitserreger und umgekehrt in der Praxis auswirken.

In den letzten Jahren wurden eine Reihe neuer hoch-wirksamer β -Laktam-Antibiotika (12) in die Therapie eingeführt. In erster Linie sind die Penicillinpräparate Azlocillin, Mezlocillin und Piperacillin sowie die Cephalosporine Cefamandol, Cefoxitin, Cefuroxim und Cefotaxim zu nennen. Die Penicillinderivate Azlocillin und Piperacillin stellen eine große Bereicherung bei der Behandlung von Pseudomonas-Infektionen dar. Mezlocillin, Piperacillin, vor allem aber die genannten Cephalosporinderivate, sind im allgemeinen gegenüber denjenigen Enterobacteriaceen wirksam, die gegen den bisher gebräuchlichen β -Laktam-Antibiotika bereits als "resistent" reagieren.

Die Entstehungsgeschichte der Penicilline und Cephalosporinderivate soll an dieser Stelle noch einmal in Erinnerung gebracht werden:

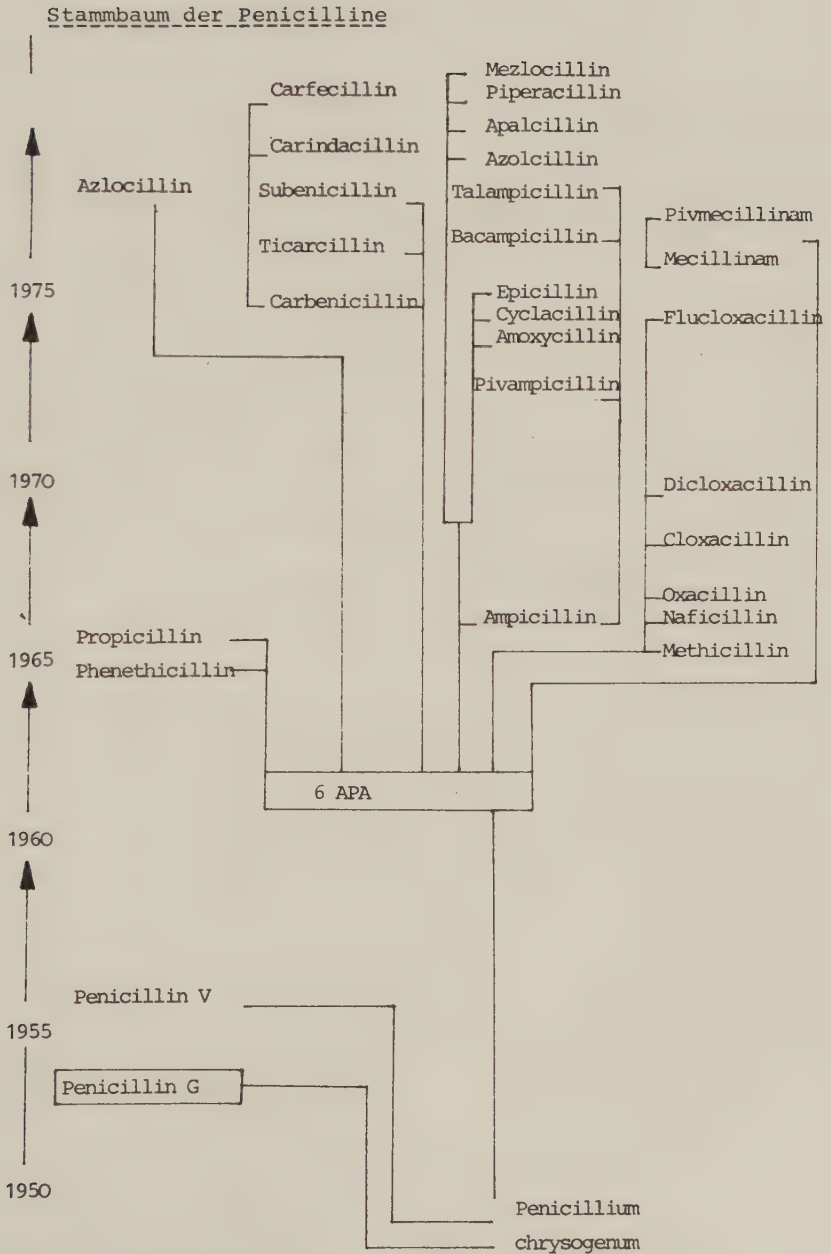
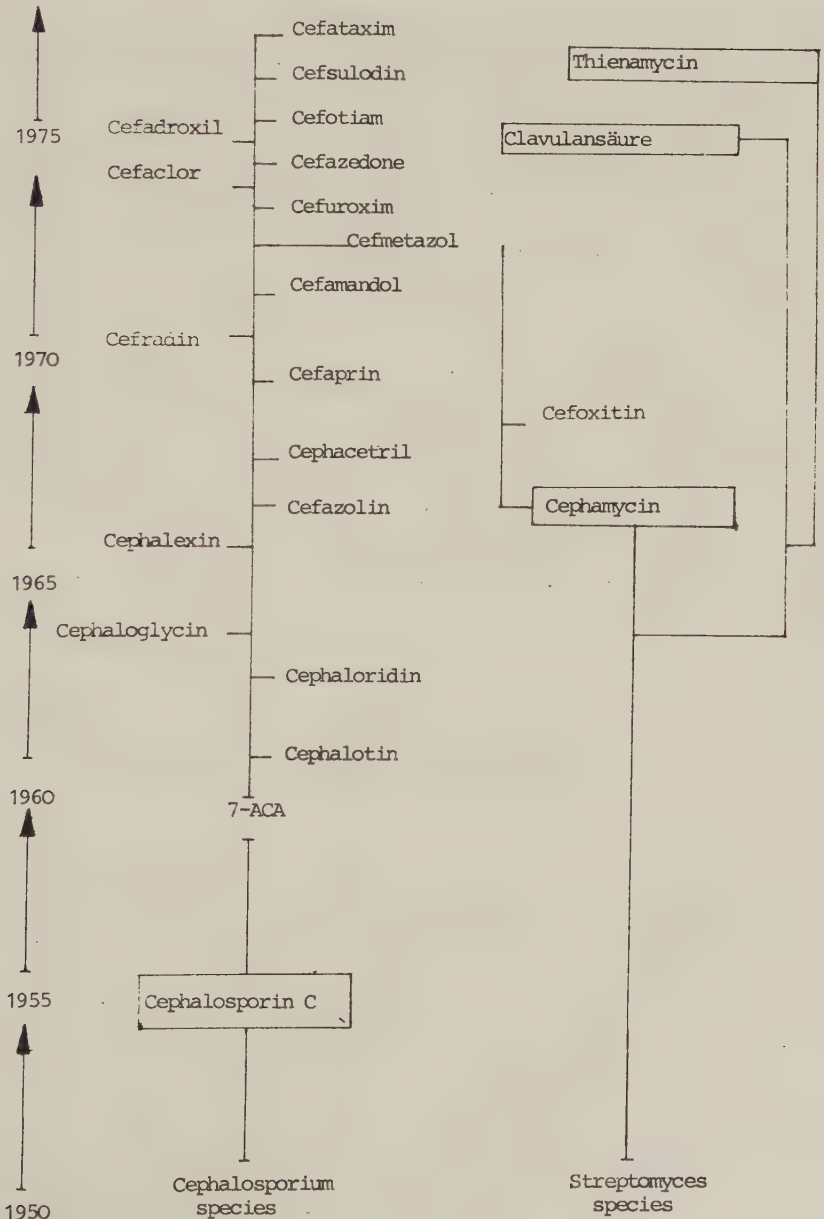


Abb. 7

5. Stammbaum der Cephalosporine



6. Enzymatischer Abbau der β -Laktam-Antibiotika

Die beiden vorgestellten Substanzgruppen sind durch einen viergliedrigen β -Laktam-Ring charakterisiert. Viele Bakterienstämme können mit sogenannten β -Laktamasen Penicilline und Cephalosporine inaktivieren. Durch das Einwirken der β -Laktamasen wird der Laktamring dieser Antibiotika geöffnet: die derart veränderten Moleküle verlieren damit ihre antibakterielle Wirkung.

a) Enzymatischer Abbau von Penicillin

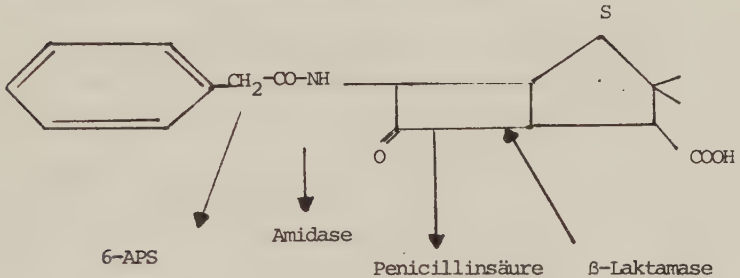


Abb. 9

b) Enzymatischer Abbau von Cephalosporinen

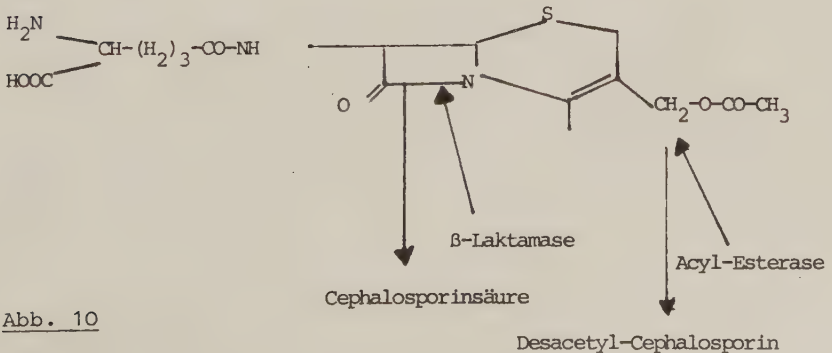


Abb. 10

Zwischen der β -Laktamase-Produktion der Bakterien und ihrer Resistenz gegenüber β -Laktam-Antibiotika besteht in den meisten Fällen eine klare Korrelation. Die Art der Resistenz, die ja entsprechend dem jeweils eingesetzten β -Laktam-Antibiotikum differenziert ist, wird durch das Wirkungsprofil der β -Laktamasen bestimmt.

7. Wirkung des β -Laktam-Antibiotikums

Die Wirkung eines β -Laktam-Antibiotikums beruht auf dem Zusammenwirken mindestens dreier Faktoren:

1. der Fähigkeit der Antibiotika, den Aufbau der bakteriellen Zellwand zu hemmen (Hemmung der Peptidoglykansynthese der inneren Membran);
2. der Fähigkeit, die äußere Zellwandschicht bis zum Wirkungsort zu penetrieren;
3. der Fähigkeit, auf diesem Penetrationsweg den Angriff der β -Laktamasen zu überstehen.

Diese Faktoren sind dafür verantwortlich, daß immer neue Strukturen und chemische Veränderungen entstehen. Dies gilt auch für die neue Generation der β -Laktamantibiotika.

In der Folge gelang es, Penicilline zu entwickeln, die penicillinasefest sind, wie z.B. Methicillin. Jedoch sind inzwischen auch methicillinresistente Stämme beschrieben, deren Resistenz nicht auf der Wirkung von β -Laktamasen beruht, sondern auf einer Änderung der Penetration in der Zellwand. Am Beispiel von Methicillin kann gezeigt werden, wie kompliziert der Prozeß der Resistenzentwicklung sein kann.

In Anbetracht der vorhergehenden Aussagen über Art und Mechanismus der Resistenz, die Bakterien gegenüber Antibiotika entwickeln können, soll im zweiten Teil der Arbeit nun am Modell der Resistenz von Enterobacteriaceen gegenüber den Präparaten der neuen Cephalosporin-Generation untersucht werden, in welchem Maße diese Resistenz in der Praxis auftritt, ob und wie sich die Tendenz einer Entwicklung absehen läßt, und welche Folgerungen für die Therapie sich daraus ableiten lassen.

TEIL B

I. Material und Methoden

Das Basismaterial, aufgrund dessen alle in dieser Arbeit vorgelegten Zusammenstellungen und Vergleiche erarbeitet wurden, stammt aus Routineuntersuchungen des Lehrstuhls für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Ruhr-Universität Bochum. Getestet wurden 8600 Keime, die aus den Materialien Urin, Blut und Varia stammen. Das Untersuchungsmaterial wurde zwischen dem 10.01.1977 und dem 31.12.1980 aus folgenden Kliniken eingesandt:

- Augusta-Kranken-Anstalt Bochum (Abkürzung im Text: "A.K.")
- St. Josefs-Hospital Bochum - Universitätsklinik ("J.H.")
- Landes-Kinderklinik Bochum - Universitätsklinik ("L.K.K.")
- Marienhospital Herne - Universitätsklinik ("M.H.")

Folgende Keime wurden ausgewertet:

1. Escherichia Coli
2. Proteus mirabilis
3. Indol-positiver Proteus:
 - a) P. vulgaris
 - b) P. rettgeri
 - c) P.morganii
4. Klebsiella
 - a) K. pneumoniae
 - b) K. oxytoca
5. Enterobacter
 - a) E. cloacae
 - b) E. aerogenes
6. Serratia marcescens
7. Pseudomonas aeruginosa

Für die Keimgruppen 1 - 6 wurde die Resistenz gegenüber folgenden Chemotherapeutika getestet:

1. Ampicillin
2. Cephalothin
3. Gentamycin
4. Sulfamethoxazol-Trimethoprim (SXT)

Gegen Ampicillin und Cephalothin wurden in der Regel zuerst resistente Keime gefunden. Deshalb wurden diese Substanzen als Indikator-Substanzen ausgewählt. Als Kontrolle wurde die Entwicklung des Resistenzverhaltens gegenüber zwei schon seit längerer Zeit verwendeten Chemotherapeutika (Gentamycin und SXT) ausgewertet.

In der Keimgruppe 7 (*Pseudomonas aeruginosa*) wurde lediglich

1. Carbenicillin (Ticercillin)
und
2. Azlocillin

beide aus der Penicillingruppe, sowie

3. die Aminoglycoside
 - Gentamycin
 - Sisomycin
 - Tobramycin
 - Amikacin

getestet.

Die Keimidentifizierung wurde mit dem API-System (Firma Api-biomérieux, Nürtingen) durchgeführt.

Der Agar-Diffusionstest wurde entsprechend den Empfehlungen nach DIN (Deutsches Institut für Normung 1976) durchge-

führt. Als Grenzwerte resistenter Keime wurden folgende Hemmhöfe angenommen:

Ampicillin	14 mm
Cephalothin	14 mm
Gentamicin	14 mm
SXT	10 mm.

Statistische Auswertung:

Die 99%-Vertrauensgrenze bei Binominalverteilung wurde aus den wissenschaftlichen Tabellen der Firma Geigy ("Documenta Geigy") entnommen. Die statistische Signifikanz wurde mit dem Vierfelder- χ^2 -Test errechnet.

Das gesamte Untersuchungsgut wurde in der folgenden Reihenfolge ausgewertet:

- 1) Gesamtauswertung
- 2) Auswertung in jedem einzelnen Krankenhaus
- 3) Auswertung nach Herkunft des Materials
(Urin bzw. Varia)
- 4) Spezielle Auswertung des Keims *Pseudomonas aeruginosa*.

II. Ergebnisse

Anzahl der untersuchten Isolate:

Die Gesamtzahl der untersuchten Keime beläuft sich auf 8600. Diese sind in Tabelle 1 nach Jahren und Keimspektrum geordnet. Der Zusammenstellung kann man entnehmen, daß sich die Gesamtzahl der Einsendungen im Laufe der vier Jahre verdoppelt hat. Bei näherer Betrachtung der Tabelle ist zu erkennen, daß sich zwar das Keimspektrum in dieser Zeitspanne nicht verändert hat, wohl aber das Verhältnis der Zahl der isolierten Keime in Bezug auf die Zahl der Einsendungen. So wurden 1980 im Vergleich zu 1977 doppelt so viel E.coli isoliert, bei Indol-pos. Proteus lag das Verhältnis bei 1:3, bei Pseudomonas bei 1:4 und bei Serratien sogar bei 1:20 (was sich im letzteren Falle allerdings aus der geringen Einsendezahl während der ersten beiden Jahre erklärt). Da über die Untersuchungsergebnisse bei höherer Anzahl der Einsendungen genauere Werte errechnet werden können, sind auch die in der Tabelle aufgeführten Werte der späteren Jahre die zuverlässigeren.

Tabelle 1

Anzahl der untersuchten Stämme

	E.coli	Prot. mir.	Klebs.	Indol pos.	Prot. bacter	Enterobacter	Serr.	Pseud. aer.	Gesamt
1977	718	187	292	43	91	4	73	1408	
1978	972	291	276	82	153	31	111	1916	
1979	1058	312	264	98	216	39	147	2134	
1980	1536	398	443	138	225	83	328	3142	

1. Auswertung des gesamten Untersuchungsgutes

Die Gesamtauswertung wurde vorgenommen, um das Bild einer möglichen Tendenz der Resistenzentwicklung von Enterobacteriaceen gegenüber den getesteten Chemotherapeutika im Raum Bochum aufzuzeigen. Um ein möglichst breites Spektrum zu erfassen, wurden aus den vier genannten Kliniken verschiedene Abteilungen ausgewählt:

Urologie,
Innere Abteilung und
Chirurgische Abteilung.

Die Einsendungen aus der Landes-Kinderklinik wurden herangezogen, um auch die Infektionssituation im Kindesalter zu berücksichtigen. Dementsprechend bestehen die Untersuchungsmaterialien aus Urinen, Blutkulturen, Abstrichen, Punktionen und Liquores.

Tabelle 2 gibt einen solchen Überblick im Verlauf der vier Jahre in allen vier Krankenhäusern. Die graphische Darstellung der Werte aus Tabelle 2 zeigen die Abbildungen 1 - 4.

Tabelle 2:

Gesamtauswertung der Resistenzentwicklung von
Enterobacteriaceen gegenüber getesteten Chemotherapeutika
im Verlauf von 1977 - 1980 in vier Krankenhäusern

		Ampic.	Ceph.	SXT	Gent
E.coli	77	718/257-35,7%	337 -46,9%	70 - 9,7%	27 - 3,7%
	78	972/270-27,7%	348 -35,8%	104 -10,6%	28 - 2,8%
	79	1058/319-30,15%	141 -13,3%	172 -16,2%	22 - 2,0%
	80	1536/428-27,8%	125 - 8,1%	344 -22,3%	31 - 2,0%
Prot. mirab.	77	187/31-16,5%	51 -27,2%	19 -10,1%	2 - 1,1%
	78	291/46-15,8%	81 -27,8%	21 - 7,2%	10 - 3,4%
	79	312/34-10,5%	22 - 6,8%	41 -12,7%	2 - 0,6%
	80	389/39-10%	22 - 5,6%	77 -19,7%	12 - 3,0%
Indol (+) Prot.	77	43/36-83,7%	41 -95,3%	5 -11,6%	4 - 9,3%
	78	82/79-96,3%	67 -81,7%	8 - 9,7%	2 - 2,4%
	79	98/84-84,6%	76 -77,5%	17 -17,3%	4 - 4%
	80	138/131-94,9%	113 -81,8%	34 -25,3%	7 - 5,0%
Enter.	77	91/84-92,3%	79 -86,8%	5 - 5,4%	11 - 12%
	78	153/145-94,7%	123 -80,3%	16 -10,4%	15 - 9,8%
	79	216/192-88,8%	167 -77,3%	17 - 7,8%	10 - 4,6%
	80	225/189-84%	140 -62,2%	50 -22,2%	38 -16,8%
Klebs.	77	292/288-98,6%	149-51%	69 -23,6%	62 -21,2%
	78	276-259-93,8%	99-35,8%	32-11,5%	53 -19,2%
	79	264/248-93,9%	36-13,6%	29-10,8%	27 -10,2%
	80	443/416-93,9%	83-18,7%	112-18,7%	68 -15,3%
Serr.	77	4/4 -100%	4 - 100%	---	---
	78	31/31-100%	30 -96,7%	7 - 22,5%	17 -54,8%
	79	39/39-100%	38-97,4%	4 - 10,2%	14 -35,8%
	80	83/83-100%	79-95,1%	27-32,3%	24 -28,9%
Gesamtzahl der resist. Keime		3731 Keime	2450 Keime	1280 Keime	490 Keime

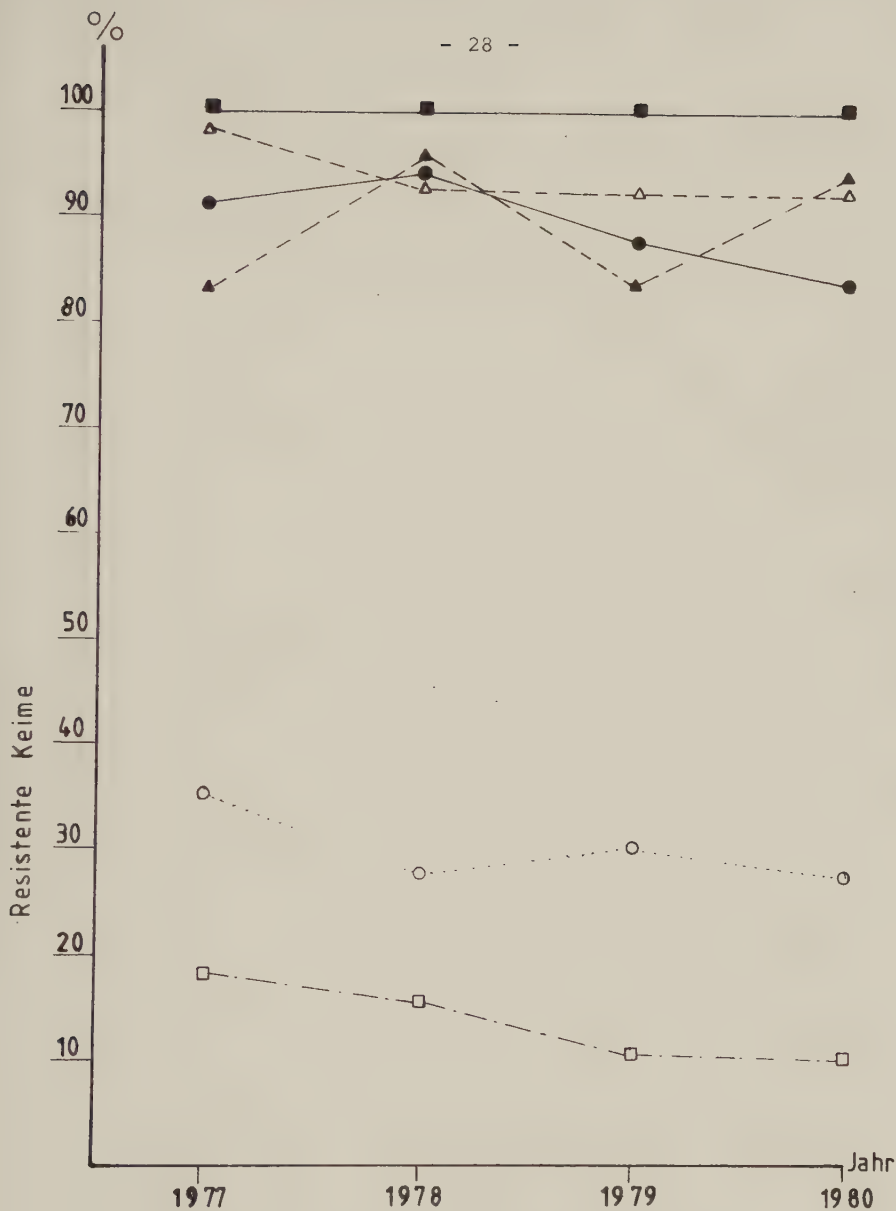


Abb.11

Resistenzverhalten gegen Ampicillin

- Proteus mirabilis
- ▼ Indol pos. Proteusstämmen
- Serratien
- Enterobacter
- ▼ Klebsiellen
- E. coli

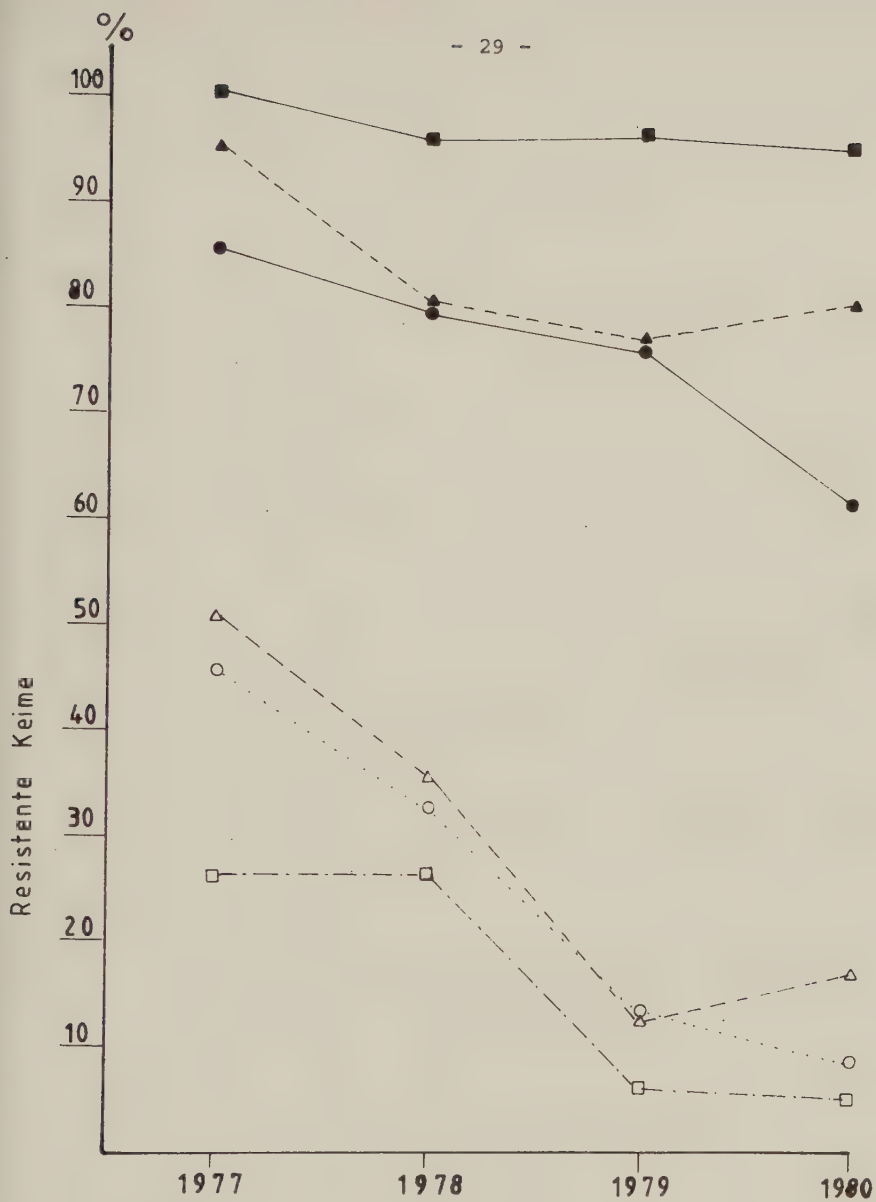


Abb. 12

Resistenzverhalten gegen Cephalotin

-
- Proteus mirabilis* *Enterobacter*
- Indol pos. *Proteus*stämme Klebsiellen
- Serratien* *E. coli*

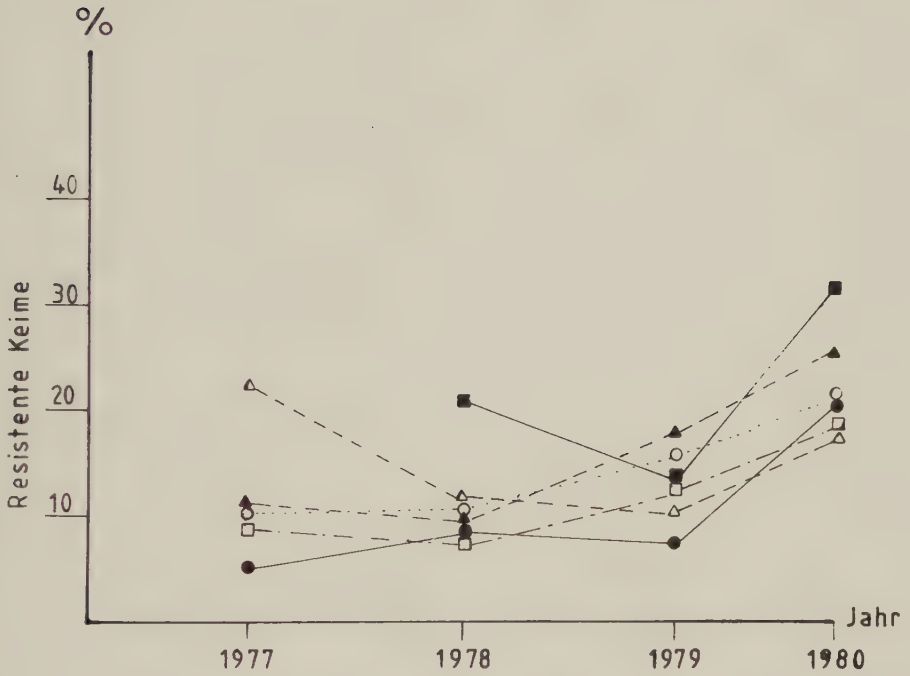


Abb. 13

Resistenzverhalten gegen Sulfamthoxazol-Trimethoprim

- — — — □ Proteus mirabilis
- ······ ○ E. coli
- ▲ - - - - ▲ Indol pos. Proteusstämmen
- — — — ● Enterobacter
- △ - - - - △ Klebsiellen
- — — — ■ Serratien

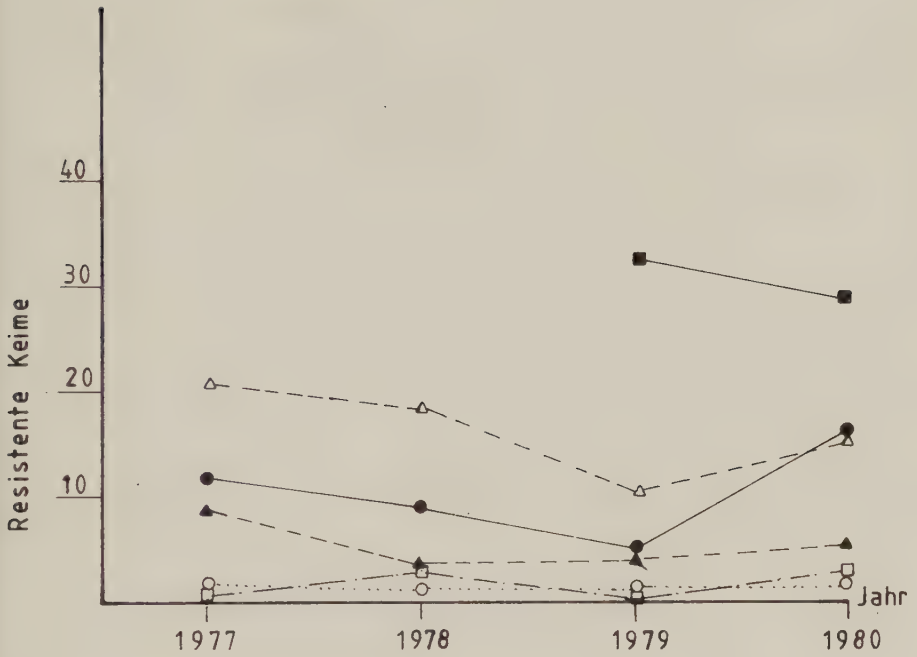


Abb. 14

Resistenzverhalten gegen Gentamicin

- - - - □ Proteus mirabilis
- ○ E. coli
- ▲ - - - ▲ Indol pos. Proteusstämmen
- - - - ● Enterobacter
- △ - - - △ Klebsiellen
- - - - ■ Serratien

a) Die Entwicklung der Ampicillin-Resistenz

Abb. 1 zeigt die kontinuierliche Abnahme der resistenten Keime bei Proteus mirabilis

von 16,6%	im Jahre 1977	
auf 10%	im Jahre 1980.	= 6,6%

Bei E. coli fiel die Zahl

von 37,5%	im Jahre 1977	
auf 27,8%	im Jahre 1980.	= 9,7%

Die Abnahme der resistenten E.-coli-Isolate ist demnach geringer.

Der größte Anteil ist in den Jahren 1977 - 1978 zu verzeichnen (7%). Diese Tendenz hält mit kleinen Abweichungen bis 1980 an.

Bei Enterobacter wurde eine Abnahme

von 92,7%	im Jahre 1977	
auf 84%	im Jahre 1980	= 8,7%

festgestellt, hingegen blieben die Klebsiellen stabil (98 - 93%). Bei Indol-pos. Proteus ergab sich ein wechselhafter Befund, der aber einen Anstieg

von 83 %	im Jahre 1977	
auf 94,9%	im Jahre 1980	

zeigte.

b) Die Entwicklung der Cephalothin-Resistenz

Hier liegt der Vergleich mit der Ampicillin-Resistenz nahe. Der Abb. 2 kann entnommen werden, daß bei einem breiten Keimspektrum die Abnahme der Resistenz gegenüber Cephalothin in den Jahren 1977 - 1980 als signifikant

bezeichnet werden kann. Es zeigt sich ein Rückgang bei:

1. E. coli
von 46,9% im Jahre 1977
auf 8,14% im Jahre 1980 = 38,8%
2. Proteus mirabilis
von 27,2% im Jahre 1977
auf 5,6% im Jahre 1980 = 21,6%
3. Enterobacter
von 86,8% im Jahre 1977
auf 62,2% im Jahre 1980 = 24,6%
4. Klebsiellen
von 51,0% im Jahre 1977
auf 13,6% im Jahre 1979 = 37,4%

Diese Ergebnisse sind bei E. coli und Klebsiellen besonders bemerkenswert (Abnahme um fast 40%). Aber auch bei den beiden anderen Gruppen sieht man den steilen Abfall im Kurvenverlauf sehr deutlich.

Bei Indol-pos. Proteus fiel die Resistenz ebenfalls

vom 95,3% im Jahre 1977
auf 77,5% im Jahre 1979,

um allerdings 1980 dann wieder leicht auf 81,8% anzusteigen.

Bei den Serratien ist die Zahl der isolierten Keime gering, weshalb auch die Beurteilung nicht möglich ist.

Auch bei Indol-pos. Proteus ist die Gesamtzahl der aus den Einsendungen isolierten Keime im Vergleich zu E. coli viel geringer. Jedoch kann auch hier ein deutlicher Abfall der Resistenz gegenüber Cephalothin im Verlauf der Jahre 1977 - 1980 beobachtet werden.

c) Die Entwicklung der Sulfamethoxazol-Trimethoprim-
(SXT)-Resistenz

Anders als die bisher beschriebenen Resistenzentwicklungen verläuft die SXT-Resistenz. Bei dieser Substanz ist in den letzten Jahren (1979 - 1980) eine Zunahme der Resistenz von ca. 10%, d.h. eine Steigerung der Resistenzquote von ca. 10 - 15% auf ca. 20 - 30%, zu verzeichnen. Bei E. coli zeigt sich eine Zunahme um 12,9%, bei Proteus mirabilis um 9,6%, bei Indol-pos. Proteus um 13,7% und bei Enterobacter um 16,7%. Eine Ausnahme bilden lediglich die Klebsiellen, bei denen die Werte ziemlich konstant blieben und sogar eine Tendenz zur Abnahme zeigten, wenn man das Ausgangsjahr 1977 mit 1980 vergleicht.

d) Die Entwicklung der Gentamicin-Resistenz

Eine Änderung des Resistenzverhaltens gegenüber Gentamicin während der letzten vier Jahre ließ sich nicht feststellen (Abb. 4). Bei diesem Ergebnis muß jedoch die sehr geringe Anzahl der aus den Einsendungen isolierten Keime berücksichtigt werden.

Bei der Betrachtung des gesamten Untersuchungsgutes ist deutlich zu erkennen, daß die eindrucksvollsten Veränderungen bei der Resistenzentwicklung gegenüber Cephalothin eintraten. Hier ist besonders auf die Entwicklung bei E. coli hinzuweisen, jedoch wurden auch für Proteus mirabilis, Klebsiellen, weniger für Indol-pos. und Enterobacter, interessante Ergebnisse gefunden.

Um die Signifikanz der Ergebnisse noch besser zu veranschaulichen, wurden die Befunde der Tabelle 2 noch einmal mit der 99%-Vertrauensgrenze verglichen (Tabelle 3). Diese Werte wurden, wie bereits am Anfang beschrieben, errechnet.

Tabelle 3:

99%-Vertrauensgrenze der Resistenzbestimmung

Keim	Jahr	Anzahl der isolierten Keime	AMPICILLIN		CEPHALOTIN	
			resistent in %	99%Vertr. grenze	resistent in %	99%Vertr. grenze
E.coli	77	718	35,7	31,8-40,5	46,9	42,3-52
	78	972	27,7	23,4-30,3	35,8	32,1-40,0
	79	1058	30,15	26,1-34,1	13,3	10,5-16,5
	80	1536	27,8	25,4-32,8	8,1	5,1- 9,3
Proteus mirab.	77	187	16,5	10,0-24,4	27,4	19,4-36,4
	78	291	15,8	10,9-22,1	27,8	23,4-37,6
	79	312	10,5	6,6-15,6	6,8-	3,7-11,6
	80	389	10,0	6,7-14,4	5,6	2,9- 9,09
Klebs.	77	292	51	42,4-57,5	23,6	20,3-33,7
	78	276	35,8	29,5-44,1	11,5	7,2-17,1
	79	264	13,6	8,9-19,5	10,8	6,7-16,4
	80	443	18,7	15,0-25,6	18,7	17,3-28,3
			SXT		GENTAMICIN	
E.coli	77	718	9,7	7,3-13,3	3,7	2,0-5,9
	78	972	10,6	8,5-13,7	2,8	1,6-4,4
	79	1058	16,2	13,6-20,1	2,0	1,2-3,4
	80	1536	28,3	20,6-31,1	2,0	1,2-3,4
Proteus mirab.	77	187	10,1	5,11-16,8	1,1	0,05-4,79
	78	291	7,2	3,6 -11,6	3,4	2,9 -6,9
	79	312	12,7	8,13-18,3	0,6	0,03-3,05
	80	389	19,7	15,0-25,6	3,0	1,2-5,9
Klebs.	77	292	23,6-	20,3-33,7	21,2	14,3-26,5
	78	276	11,5	7,05-16,8	19,2	14,3-26,5
	79	264	10,8	6,8-16,4	10,2	5,98-15,24
	80	443	18,7	17,33-28,3	15,3	10,7-20,1

2. Aufschlüsselung der Gesamtauswertung nach Krankenhäusern

In der vorangegangenen Gesamtauswertung sollte die allgemeine Tendenz der Resistenzentwicklung im Bochumer Raum aufgezeigt werden. Nachdem eine Reihe von Ergebnissen vorlagen, erschien es interessant zu erfahren, ob die einzelnen Krankenhäuser diese Entwicklung widerspiegeln oder ob die Struktur der dort befindlichen Patientengruppen differenziertere Befunde zulassen.

Aus der Gesamtauswertung geht hervor, daß nur die am meisten vertretenen Keime eine Aussage über eine Resistenzentwicklung ermöglichen. Deshalb wurden die Keime *E. coli*, *Proteus mirabilis* und *Klebsiellen* für den Vergleich gewählt. Bei den übrigen Keimen sind die Werte nicht so stark ausgeprägt. Auch bei der Auswahl der Chemotherapeutika haben wir uns auf Ampicillin, Cephalothin und SXT begrenzt, da die Resistenzentwicklung bei Gentamycin ohnehin keine Veränderung angedeutet hat.

Da die Augusta-Kranken-Anstalt die höchste Einsendequote (und damit auch die höchste Zahl der isolierten Keime) in den genannten Jahren aufgewiesen hat, sollen in dieser Beurteilung die anderen Krankenhäuser (St. Josefs-Hospital Bochum, Marienhospital Herne und Westf. Landeskinderklinik Bochum) zu diesem Krankenhaus in einen Vergleich gebracht werden.

A) Augusta-Kranken-Anstalt Bochum

Tabelle 4:

Resistenzverhalten untersuchter Keime E.coli, Prot.mirab., Indol(+)Prot., Klebs., Enterobacter, Serrat., gegenüber Ampic., Cephal., SXT, Gent. in den Jahren 1977 - 1980

		Ampic.	Ceph.	SXT	Gent.
E.coli	77	338/99-29,2%	161 -47,6%	32 - 9,4%	15 - 4,4%
	78	376/76-20,2%	104 -27,6%	32 - 27,6%	4 - 1,6%
	79	487/120-24,6%	61-12,5%	80 - 16,4%	12 - 2,4%
	80	590/144-24,4%	45- 7,6%	121 - 20,5%	4 - 0,6%
Prot. mirab.	77	110/14-12,7%	31- 28,1%	8 - 7,2%	2 - 1,8%
	78	143/18-12,5%	39- 27,2%	9 - 6,2%	6 - 4,1%
	79	209/20- 9,5%	12- 5,7%	24 - 11,4%	1 - 0,4%
	80	150/10- 6,6%	9- 6%	36 - 24%	2 - 1,3%
Indol (+) Prot.	77	20/15-88,2%	19 - 95%	4 - 20%	1 - 5%
	78	36/35-97,2%	32 - 88,8%	6 - 16,6%	---
	79	42/37-88%	29 - 69%	10 - 23%	4 - 9,5%
	80	46/45-97,8%	37 - 80%	5 - 10,8%	5 - 10,8%
Enter.	77	20/20-100%	19 - 95%	1 - 5%	2 - 10%
	78	30/28-93,3%	24 - 80%	4 - 13,3%	4 - 13,3%
	79	63/55-87%	39 - 61%	8 - 12,6%	4 - 6,3%
	80	70/58-82,8%	46 - 65%	13 - 18,5%	11 - 15,7%
Klebs.	77	72/72-100%	43 - 59,7%	21 - 29%	23 - 31,9%
	78	73/66-90,4%	18 - 24,6%	5 - 6,8%	11 - 15%
	79	96/90-93,7%	17 - 17,7%	9 - 9,3%	8 - 8,3%
	80	112/102-91,7%	25 - 22,3%	23 -22,3%	14 - 12,5%
Serr.	77	---	---	---	---
	78	8/8 -100%	8 - 100%	---	---
	79	13/13-100%	13 - 100%	---	6 - 75%
	80	18/18-100%	14 -72,7%	8 - 44,4%	10 - 55,5%

1) Ampicillin-Resistenzentwicklung

Bei Proteus mirabilis und E. coli wurde ein kontinuierlicher Abfall der Resistenz festgestellt:

<u>Proteus</u>	von 12,7% im Jahre 1977	
	auf 6,6% im Jahre 1980	= Rückgang um 6,1%
<u>E. coli</u>	von 29,2% im Jahre 1977	
	auf 14,2% im Jahre 1980	= Rückgang um 4,8%

Bei Enterobacter und Klebsiellen wurde kein signifikanter Befund festgestellt. Diese Ergebnisse bestätigen die Gesamtauswertung.

Bei E. coli ging die Resistenz im Vergleich zur Gesamtauswertung lediglich um etwa die Hälfte zurück.

2) Cephalothin-Resistenzentwicklung

<u>E. coli</u>	von 47,6% im Jahre 1977	
	auf 7,6% im Jahre 1980	= Rückgang um 40,0%
<u>Proteus</u>	von 28,1% im Jahre 1977	
	auf 6,0% im Jahre 1980	= Rückgang um 22,1%
<u>Klebsiellen</u>	von 59,7% im Jahre 1977	
	auf 22,3% im Jahre 1980	= Rückgang um 37,4%

Bei den obengenannten Keimen ist die Abnahme der Resistenz, besonders in den Jahren 1978 und 1979, deutlich sichtbar.

3) Die Resistenzentwicklung von SXT

<u>E. coli</u>	von 9,4% im Jahre 1977	
	auf 20,5% im Jahre 1980	= <u>Anstieg</u> um 11,1%
<u>Proteus</u>	von 7,2% im Jahre 1977	
	auf 24,0% im Jahre 1980	= <u>Anstieg</u> um 16,8%
<u>Klebsiellen</u>	von 29,0% im Jahre 1977	
	auf 22,3% im Jahre 1980	= Rückgang um 6,7%

Diese Ergebnisse entsprechen der Gesamtauswertung, außer im Falle der Klebsiellen, deren Resistenz hier zurückgegangen ist.

B) Marienhospital Herne

Tabelle 5:

Resistenzverhalten untersuchter Keime E.coli, Prot. mirab., Indol(+)Prot., Klebs., Enterobacter, Serrat. gegenüber Ampic., Ceph., SXT, Gent. in den Jahren 1977 - 1980

		Ampic.	Ceph.	SXT	Gent.
E.coli	77	90/34-37,3%	44 - 48,8%	9 - 10%	2 - 2,2%
	78	193/58-30%	82 - 42,4%	33 - 17%	3 - 1,5%
	79	151/47-31,3%	11 - 7,2%	16 - 10,5%	2 - 1,3%
	80	445/131-29%	30 - 6,7%	116- 26%	8 - 1,7%
Prot. mirab.	77	32/8 - 25%	7 - 21,8%	3 - 9,3%	---
	78	53/12-22,4%	19 - 35,8%	4 - 7,5%	---
	79	28/ 2-7,14%	1 - 3,5%	1 - 3,5%	---
	80	154/23-14,3%	10 - 6,4%	36 - 23,3%	9 - 5,8%
Indol (+) Prot.	77	14/13 -92,5%	14 - 100%	1 - 71%	---
	78	29/29 -100%	21 -91,3%	2 - 8,6%	---
	79	33/29-87,7%	28 -84,8%	1 - 3,0%	---
	80	52/51-98%	43 -82,6%	17 - 32,6%	2 - 3,8%
Enter.	77	24/22- 91,6%	20 -83,3%	2 - 8,3%	7 - 29%
	78	45/44- 97,7%	35 -77,7%	8 - 17,7%	3 - 6,6%
	79	54/47- 87%	44 -81,4%	2 - 3,7%	1 - 1,8%
	80	84/75-89,2%	52 -61,9%	21 - 25%	15 - 17,8%
Klebs.	77	57/56-98,2%	29 -50,8%	15 - 26,3%	13 - 22,8%
	78	84/79-94%	34-40,4%	11 - 13%	12 - 14%
	79	59/51-86,4%	3 - 5%	6 - 10,1%	1 - 1,6%
	80	127/124-97,6%	38 - 29,9%	49 - 38,5%	25 - 19,6%
Serr.	77	2/2-100%	2 - 100%	---	---
	78	13/13-100%	13 - 100%	4 - 30,7%	7 - 53,8%
	79	6/ 6-100%	6 - 100%	---	---
	80	14/14-100%	14 - 100%	5 - 35,7%	5 - 35,7%

1) Ampicillin-Resistenzentwicklung

Bei der Ampicillin-Resistenz bleibt die allgemeine Tendenz sichtbar. Im Vergleich zur Augusta-Kranken-Anstalt liegen jedoch die Werte für den Rückgang der Resistenz bei E. coli und Proteus mirabilis höher. Der Rückgang betrug hier bei

<u>E. coli</u>	von 37,3% im Jahre 1977 auf 29,0% im Jahre 1980 = Rückgang um 8,3% (A.K.: 4,8%)
<u>Proteus</u>	von 25,0% im Jahre 1977 auf 14,3% im Jahre 1980 = Rückgang um 10,7% (A.K.: 6,8%)

Bei Klebsiella und Enterobacter blieben die Werte konstant, es zeigte sich also weder ein Anstieg noch ein Rückgang der Resistenz.

2) Die Resistenzentwicklung von Cephalothin

Hier finden sich keine signifikanten Abweichungen gegenüber der allgemeinen Tendenz, jedoch wird auch hier die Abnahme der Resistenz deutlich sichtbar. Sie fiel bei

<u>E. coli</u>	von 48,4% im Jahre 1977 auf 6,7% im Jahre 1980 = Rückgang um 41,7% (A.K.: 40,0%)
<u>Proteus</u>	von 21,8% im Jahre 1977 auf 6,4% im Jahre 1980 = Rückgang um 15,4% (A.K.: 22,1%)
<u>Klebsiellen</u>	von 50,8% im Jahre 1977 auf 29,9% im Jahre 1980 = Rückgang um 20,9% (A.K.: 37,4%) (mit Ausnahme des Jahres 1979, in dem zu wenig Isolate vorhanden waren)

Sowohl bei Klebsiellen als auch bei Proteus entspricht der Rückgang der Resistenz der allgemeinen Tendenz, obwohl er hier weniger stark in Erscheinung tritt als beim Augusta-Krankenhaus. Im Vergleich zur Gesamtauswertung liegen die Werte ebenfalls niedriger.

C) St. Josefs-Hospital Bochum

Tabelle 6:

Resistenzverhalten untersuchter Keime E.coli, Prot.mirab., Indol(+)Prot., Klebs., Enterobacter, Serrat. gegenüber Ampic., Cephal., SXT, Gent. in den Jahren 1977 - 1980

		Ampic.	Ceph.	SXT	Gent.
E. coli	77	129/43-33,3%	62 - 48%	22 - 17%	10 - 7,7%
	78	265/76-28,6%	97 - 36,6%	33 - 12,4%	19 - 7,6%
	79	263/93-35,3%	45 - 17,1%	60 - 22,8%	7 - 2,6%
	80	324/103-31,7%	37 - 11,4%	85 - 26,2%	19 - 5,8%
Prot. mirab.	77	18/ 5-27,7%	8 - 44,4%	2 - 11,1%	—
	78	64/12-18,7%	16 - 25%	7 - 10,9%	2 - 3,8%
	79	57/ 8-14%	6 - 10,5%	5 - 8,7%	1 - 5,5%
	80	51/ 4-7,8%	1 - 1,9%	4 - 7,8%	1 - 2,3%
Indol (+) Proteus	77	6/6-100%	6 - 100%	—	2 - 33,3%
	78	15/13-86,6%	13 - 86,6%	—	2 - 28,5%
	79	15/13-86,6%	14 - 93,3%	6 - 40%	—
	80	39/35-89,7%	32 - 82%	12 - 30,7%	—
Enter.	77	8/8-100%	8 - 100%	—	1 - 25%
	78	48/45-93,7%	37 - 77%	4 - 8,3%	6 - 21,4%
	79	42/37-88%	36 - 85,7%	7 - 16,6%	5 - 11,9%
	80	47/41-87,2%	31 - 65,9%	13 - 27,6%	12- 25,5%
Klebs.	77	51/50-98%	39 - 76,4%	24 - 47%	25 - 49%
	78	69/64-92,7%	27 - 39%	14 - 34%	26 - 37,6%
	79	62/60-96,7%	12 - 19,3%	13 - 20,9%	17 - 27,4%
	80	112/105-93,7%	18 - 16,1%	33 - 29,4%	29 - 25,8%
Serr.	77	—	—	—	—
	78	9/9-100%	8 - 88,8%	—	4 - 66,6%
	79	18/18-100%	17 - 94,4%	1 - 14,2%	7 - 38,8%
	80	22/22-100%	22 - 100%	13 - 59%	9 - 40,9%

1) Ampicillin-Resistenzentwicklung

Hier ist der Rückgang bemerkenswert bei

Proteus

mirabilis von 27,7% im Jahre 1977
auf 7,8% im Jahre 1980 = Rückgang um 19,9%
(A.K.: 6,1%)

im Gegensatz zu

E. coli von 33,3% im Jahre 1977
auf 31,7% im Jahre 1980 = Rückgang um 1,6%
(A.K.: 4,8%)

Im Vergleich zu den übrigen drei Krankenhäusern zeigt dieser Wert den geringsten Rückgang der Resistenz bei E. coli.

2) Cephalothin-Resistenzentwicklung

Bei den Cephalosporinen ist der Rückgang der Anzahl resistenter Keime auffallend:

E. coli von 48,0% im Jahre 1977
auf 11,4% im Jahre 1980 = Rückgang 36,6%
(A.K.: 40%)

Proteus

mirabilis von 44% im Jahre 1977
auf 1,9% im Jahre 1980 = Rückgang 42,1%
(A.K.: 22,1%)

Klebsiellen von 76,4% im Jahre 1977
auf 16,1% im Jahre 1980 = Rückgang 60,3%
(A.K.: 37,4%)

3) Resistenzentwicklung von SXT

Hier zeigt sich erneut die Zunahme der Resistenz von ca. 10 - 15%, mit Ausnahme der Gruppe der Klebsiellen.

1) Ampicillin-Resistenzentwicklung

Hier ist der Rückgang bemerkenswert bei

Proteus

mirabilis

von 27,7% im Jahre 1977

auf 7,8% im Jahre 1980 = Rückgang um 19,9%
(A.K.: 6,1%)

im Gegensatz zu

E. coli

von 33,3% im Jahre 1977

auf 31,7% im Jahre 1980 = Rückgang um 1,6%
(A.K.: 4,8%)

Im Vergleich zu den übrigen drei Krankenhäusern zeigt dieser Wert den geringsten Rückgang der Resistenz bei E. coli.

2) Cephalothin-Resistenzentwicklung

Bei den Cephalosporinen ist der Rückgang der Anzahl resistenter Keime auffallend:

E. coli

von 48,0% im Jahre 1977

auf 11,4% im Jahre 1980 = Rückgang 36,6%
(A.K.: 40%)

Proteus

mirabilis

von 44% im Jahre 1977

auf 1,9% im Jahre 1980 = Rückgang 42,1%
(A.K.: 22,1%)

Klebsiellen

von 76,4% im Jahre 1977

auf 16,1% im Jahre 1980 = Rückgang 60,3%
(A.K.: 37,4%)

3) Resistenzentwicklung von SXT

Hier zeigt sich erneut die Zunahme der Resistenz von ca. 10 - 15%, mit Ausnahme der Gruppe der Klebsiellen.

D) Landeskinderklinik

Tabelle 7:

Resistenzverhalten untersuchter Keime E.coli, Prot.mirab., Indol (+)Prot., Klebs., Enterobacter, Serrat., gegenüber Ampic., Cephal., SXT, Gent., in den Jahren 1977 - 1980

	Ampic.	Ceph.	SXT	Gent
E. coli	77 161/81-50,3%	70 -43,3%	7 - 4,3%	—
	78 138/60-43,4%	65 -47%	6 - 4,3%	2 - 1,4%
	79 157/59-37,5%	248 -15,2%	16 - 9,4%	1 - 0,6%
	80 177/50-28,2%	13 - 7,3%	22 -12,4%	—
Prot. mirab.	77 27/4-14,8%	7 -18,5%	2 - 7,4%	—
	78 31/4-12,9%	7 -22,5%	1 - 3,2%	2 - 6,4%
	79 27/4-14,8%	3 -11,1%	1 - 3,7%	—
	80 34/2-5,8%	2 - 5,8%	1 - 2,9%	1 - 2,9%
Indol (+) Prot.	77 3/2-66,6%	2 - 66,6%		1 - 33,3%
	78 2/2-100%	1 - 50%		—
	79 8/4-50%	5-62,5%		—
	80 1/0- 0%			—
Enter.	77 39/34-87,7%	32 -82%	2 - 5,1%	1 - 2,5%
	78 30/28-93,3%	27 -90%	—	2 - 6,6%
	79 57/53-92,9%	48-84,2%	—	—
	80 24/15-62,5%	11-45,8%	3 -12,5%	—
Klebs.	77 112/110-98,2%	38 -33,9%	9 - 8%	1 - 0,8%
	78 50/50-100%	20 - 40%	2 - 4%	4 - 8,0%
	79 47/47-100%	4 - 8,5%	1 - 2,1%	1 - 2,1%
	80 92/85-92,3%	2 - 2,1%	7 - 7,6%	—
Serr.	77 2/ 2-100%	2 - 100%	—	—
	78 1/ 1-100%	1 - 100%	—	—
	79 2/ 2-100%	2 - 100%	—	—
	80 29/29-100%	29-100%	1 - 3,4%	—

1) Ampicillin-Resistenzentwicklung

Bei der Betrachtung der Ergebnisse für E. coli fällt der hohe Prozentsatz des Ausgangswertes der resistenten Keime auf. Dieser lag bei

E. coli bei 50,3% im Jahre 1977 und fiel
auf 28,2% im Jahre 1980 = 22,1%. (A.K.: 4,8%)

Dieser hohe Ausgangswert ist die Erklärung für den drastischen Rückgang der Resistenz (die höchste Quote im Vergleich zu allen anderen Krankenhäusern). Bis zum Jahre 1980 hat sich dann die Anzahl der resistenten Keime in der Landes-Kinderklinik wieder auf ein Normalmaß eingependelt.

Dagegen zeigt Proteus mirabilis einen Rückgang

von 14,8% im Jahre 1978
auf 5,8% im Jahre 1980 = Rückgang um 9%
(A.K.: 6,1%)

Dieser Wert weicht kaum von denen der anderen KH ab. Die Auswertung der Indol-pos. Proteus-Stämme ist wegen der zu geringen Isolate nicht relevant. Bei Enterobacter, Klebsiella und Serratien ist der Rückgang der Resistenz nicht signifikant.

2) Cephalothin-Resistenzentwicklung

In der Landes-Kinderklinik zeigt die Resistenzentwicklung gegenüber den Cephalosporinen bei allen Keimen, außer bei Serratien und Indol-pos. Proteus, ebenfalls einen Rückgang:

Proteus
mirabilis von 18,5% im Jahre 1978
auf 5,8% im Jahre 1980 = Rückgang um 12,7%
(A.K.: 22,1%)

<u>E. coli</u>	von 43,4% im Jahre 1978	
	auf 7,3% im Jahre 1980	= Rückgang 36,1%
		(A.K.: 40%)
<u>Klebsiella</u>	von 33,9% im Jahre 1978	
	auf 2,1% im Jahre 1980	= Rückgang 31,8%
		(A.K.: 37,4%)

3) SXT-Resistenzentwicklung

Im Verlauf der vier Jahre zeigte sich hier bei E. coli ein leichter Anstieg, bei Proteus ein leichter Abfall der Resistenz. Im Falle von Klebsiella blieben die Werte konstant.

Die Ausgangswerte dieses Krankenhauses im Jahre 1977 liegen bei E. coli um 4%, bei Proteus um 9% und bei Klebsiellen um 18% niedriger als die Durchschnittswerte der Gesamtzahl der Isolate. 1980 sind die Zahlen von E. coli und Proteus fast identisch mit denjenigen der Gesamtauswertung. Der Rückgang der Resistenz ist bei diesen beiden Keimen hier weniger auffällig.

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich jedoch bei Klebsiella; dort liegen im Jahre 1980 die Werte um fast 16% niedriger als in der Gesamtauswertung. Daraus läßt sich schließen, daß sich der Rückgang der Resistenz im Vergleich zur Gesamtauswertung in der Landes-Kinderklinik, bezogen auf die Keime E. coli und Proteus, langsamer vollzieht als in den anderen Krankenhäusern. Die deutliche Ausnahme dagegen bildet Klebsiella; bei diesem Keim kann der Rückgang der Resistenz als beachtenswert bezeichnet werden.

Diese Entwicklung, besonders bei Klebsiella, ist sehr erfreulich, da die Krankheiten, die dieser Keim im

Kleinkindesalter verursacht, vom Verlauf und von der Behandlung her schwierig sind. Es ist daher durchaus zu erwarten, daß durch die Einführung der neuen Cephalosporinpräparate der Behandlungserfolg noch verbessert werden kann.

3. Vergleich der Resistenzentwicklung bei Keimen, die aus Urinen bzw. Varia stammen

Im folgenden Abschnitt soll untersucht werden, ob eine vergleichende Beobachtung der Resultate von Keimen, die aus Urinen bzw. Varia isoliert worden waren, ebenfalls die Tendenz der vorhergehenden Studien widerspiegelt. Bei dieser Untersuchung ist das Verhältnis der Anzahl isolierter Keime, wie in Tabelle 8 dargestellt, wichtig. Vereinfachend kann daraus ersehen werden, daß in den Jahren 1977, 1978 und 1980 das Verhältnis Urine:Varia etwa bei 2:1 liegt, eine Ausnahme bildet das Jahr 1979, das ein Verhältnis von fast 1:1 aufweist. Der Grund für diese Ausnahme liegt beim Marienhospital, das 1979 nur 75 Urine einsandte. Im übrigen sendet die Landes-Kinderklinik Bochum grundsätzlich mehr Varia als Urine ein. Das kann Tabelle 9 entnommen werden (Aufteilung des gesamten Materials auf die verschiedenen Krankenhäuser). Das Verhältnis der Gesamtzahlen des Jahres 1977 zum Jahr 1980 liegt hier bei ca. 1:2. Interessanterweise liegen die Ergebnisse für die Urine zahlenmäßig sehr nahe bei denen der Gesamtauswertung.

Tabelle 8:

Anzahl der untersuchten Keime mit Aufteilung auf aus
Urinen und Varien isolierten

Jahre	Gesamtzahl der Keime	davon aus Urinen isoliert	davon aus Varien isoliert
1977	1385	895	420
1978	1805	1301	504
1979	1984	1013	971
1980	2804	1938	866

Tabelle 9:

Aufteilung auf aus Urinen und Varien isolierten Keime
in jeden von vier Krankenhäusern

Augusta-Kranken-Anstalten

Jahr	Gesamt	isolierte Keime aus Varia	isolierte Keime aus Urin
1977	540	24	516
1978	666	51	615
1979	898	106	792
1980	976	121	855
Gesamt	3090	302	2978

Josefs-Hospital

1977	2121	45	167
1978	470	106	364
1979	457	110	347
1980	595	193	402
Gesamt	1734	554	1180

Marienhospital

1977	219	108	111
1978	417	180	237
1979	331	256	75
1980	876	308	568
Gesamt	1834	852	991

Landeskinderklinik

1977	344	243	101
1978	252	167	85
1979	298	186	112
1980	357	244	113
Gesamt	1251	840	411

Resistenzentwicklung in den beiden Gruppen Urine - Varia

Hier wurde die Resistenzentwicklung der Keime gegenüber Ampicillin und Cephalotin verfolgt. Als Vergleichsgruppe diente Sulfamethoxazol-Trimethorpin, während Gentamicin wegen zu geringer Anzahl der getesteten Keime aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen wurde. Außerdem wurden nur die am häufigsten vertretenen Keime (*E. coli*, *Proteus* und *Klebsiellen*) berücksichtigt.

Tabelle 10:

Resistenzverhalten *E. coli*, *Proteus mir.*, *Klebsiella*, gegenüber Ampic., Ceph., SXT bei Keimm. isoliert aus VARIA

		Ampic.	Ceph.	SXT
<i>E. coli</i>	77	153/81-52,9%	59 -38,5%	9 - 5,8%
	78	147/59-40,1%	61 -41,4%	13 - 8,8%
	79	251/77-30,6%	19 - 7,5%	13 - 5,7%
	80	334/99-29,6%	21 - 6,2%	36 -10,7%
<i>Prot. mir.</i>	77	39/10-25,6%	4 - 10,2%	2 - 5,1%
	78	54/11-20,3%	17 - 31,4%	2 - 3,7%
	79	69/6 - 8,6%	3 - 4,3%	3 - 4,3%
	80	75/9 -12%	4 - 5,3%	8 -10,6%
<i>Klebs.</i>	77	156/152-97,4%	70-44,8%	12- 7,6%
	78	147/136-92,5%	34-23,1%	5- 3,4%
	79	135/121-89,6%	10- 7,4%	5 -3,7%
	80	233/216-92,7%	19- 8,15%	28 -12%

Tabelle 11:

Resistenzverhalten *E. coli*, *Proteus mirab.*, *Klebsiella* gegenüber Ampic., Ceph., SXT, bei Keimm. isoliert aus URINEN

		Ampic.	Ceph.	SXT
<i>E.coli</i>	77	563/176-31,2%	279/-49,5%	121/-21,4%
	78	825/211-25,5%	287 -34,7%	91 - 11%
	79	807/242-29,9%	121 -14,9%	158 - 19,5%
	80	1202/329-27,3%	104 - 8,6%	302 - 25,1%
<i>Prot. mir.</i>	77	148/21-14%	47 -31,7%	13 - 8,7%
	78	237/35-14,7%	64 -27 %	19 - 8 %
	79	252/28-11,1%	19 - 7,5%	37 - 14,6%
	80	316/30- 9,4%	18 - 5,7%	46 - 14,5%
<i>Klebs.</i>	77	136/136-100%	99 - 72,7%	57 - 41,9%
	78	129/123-95,3%	62 - 48 %	27 - 20,9%
	79	129/118-91,4%	26 - 20,1%	25 - 19,3%
	80	210/199-94,7%	64 - 30,4%	84 - 40%

1) Ampicillin-Resistenzentwicklung

Im Falle von *E. coli* und *Proteus mirabilis* liegt die Anzahl der als resistent ermittelten Keime bei Urinen niedriger als bei *Varia*, z.B. 1977 um 20%, 1980 gleichen sich die Werte einander an, obwohl die Zahl der isolierten Keime aus Urinen (z.B. bei *E. coli* sowie *Proteus*) um das 5 - 6-fache höher liegt. Bei *Klebsiellen* war kein wesentlicher Unterschied zu finden.

2) Cephalothin-Resistenzentwicklung

Im Falle von E. coli und Proteus mirabilis liegt die Zahl der als resistent ermittelten Keime in Urinen um das 4 - 5-fache höher als in Varia. Auch bei Klebsiellen ist die Anzahl der resistenten Keime unterschiedlich: im Jahre 1977 liegen die Zahlen noch auf einem vergleichbaren Niveau. Aber 1980 wurden aus Urinen dreimal mehr resistente Keime gewonnen als aus Varia.

Nimmt man den Vergleich von Urinen bzw. Varia zur Gesamtauswertung vor, so zeigt sich, daß die errechneten Werte der aus Urinen isolierten Keime sich der Gesamtauswertung stärker nähern als diejenigen der aus Varia isolierten Keime. Interessant ist die Entwicklung bei E. coli:

	1977	1980
Gesamtauswertung	46,9%	8,1%
Urine	49,5%	8,6%
Varia	38,5%	6,2%

Im Vergleich zu Proteus mirabilis:

	1977	1980
Gesamtauswertung	27,2%	5,6%
Urine	31,7%	9,4%
Varia	10,2%	5,3%

Bei Klebsiella zeigen sich deutliche Unterschiede in der Resistenz von Keimen, die aus Urinen bzw. Varia stammen:

	1977	1980
Gesamtauswertung	51 %	18,7%
Urine	72 %	30 %
Varia	44,8%	8,17%

Hier kommen die errechneten Werte der aus Varia isolierten Keime der Gesamtauswertung näher.

In allen vier Jahren wurden in Urinen zwischen 20 und 30% mehr resistente Keime als in Varia gefunden. Diese Unterschiede ergeben sich sowohl aus der Anzahl der Einsendungen als auch aus den unterschiedlichen isolierten Keimspektren. Trotzdem sind diese Werte eine wichtige Information im Zusammenhang mit einer effektiven Therapie.

3) SXT-Resistenzentwicklung

Bei E. coli und Proteus mirabilis liegt die Prozentzahl der aus Urinen isolierten resistenten Keime höher als diejenigen der aus Varia isolierten:

E. coli	1977	1980
Gesamtauswertung	9,7%	22,3%
Urin	21,4%	25,1%
Varia	5,8%	10,6%
Klebsiella	1977	1980
Gesamtauswertung	23,6%	18%
Urin	41,9%	40%
Varia	7,6%	12%
Proteus mirabilis	1977	1980
Gesamtauswertung	27,2%	5,6%
Urin	31,7%	9,4%
Varia	10,2%	5,3%

Beurteilung der Aufschließung des Materials nach Herkunft aus Urin bzw. Varia:

Für E. coli:

1977: Die Werte aus Varia liegen näher an denen der Gesamtauswertung;

1980: Die Werte aus Urin liegen näher an denen der Gesamtauswertung.

Für Proteus mirabilis:

1977/78 liegen die Werte aus Urin näher an denen der Gesamtauswertung.

Für Klebsiellen:

1977: Beide Werte (Urin und Varia) sind fast identisch mit der Gesamtauswertung;

1980: Die Werte aus Varia liegen näher an denen der Gesamtauswertung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Werte derjenigen Keime, die aus Urin isoliert worden waren, häufiger Übereinstimmung mit denen der Gesamtauswertung zeigten. Insgesamt ist jedoch keine Regelmäßigkeit zu erkennen.

Es hat sich jedoch auch bei dieser Untersuchung die Vermutung bestätigt, daß die neuen Cephalosporine zu einem deutlichen Rückgang der Resistenz geführt haben.

4. Die Resistenzentwicklung bei Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas-Infektionen stellen seit vielen Jahren in therapeutischer Hinsicht besondere Probleme. Durch seine morphologische Struktur hat dieser Keim eine hohe Überlebensrate und ist schwer zu desinfizieren. Er ist in hohem Maße für die sog. "Hospitalkeiminfektionen" verantwortlich. Deshalb ist die Untersuchung der Resistenzsituation dieses Keimes wichtig, besonders auch in Bezug auf die neu eingeführten Chemotherapeutika. Als Antibiotika interessieren hier besonders Carbenicillin, Ticarcillin und Amikazin. Amikazin ist ein neues Präparat aus der Penicillingruppe, das erst ab 1980 getestet wurde und deshalb quantitativ geringfügig in der Auswertung erscheint (Tabelle 12/ Abb. 6).

Tabelle 12:

Gesamte Auswertung für Pseudomonas aerug. (in allen vier Krankenhäusern)

Jahr	1977	1978	1979	1980
Ti(Car.)	73/29-39,72%	111/73-65,7%	147/14-9,5%	328/41-12,5%
Gent.	8 = 10,9%	9 = 8,1%	7 = 4,7%	23 = 7%
TOB	9 = 12,3%	12 = 10,8%	3 = 2%	18 = 5,4%
Ami	6 = 8,2%	5 = 4,5%	1 = 0,6%	
Azl	-	-	-	4 = 1,2%
Siso	6 = 8,2%	8 = 7,3%	6 = 4,08%	22 = 6,7%

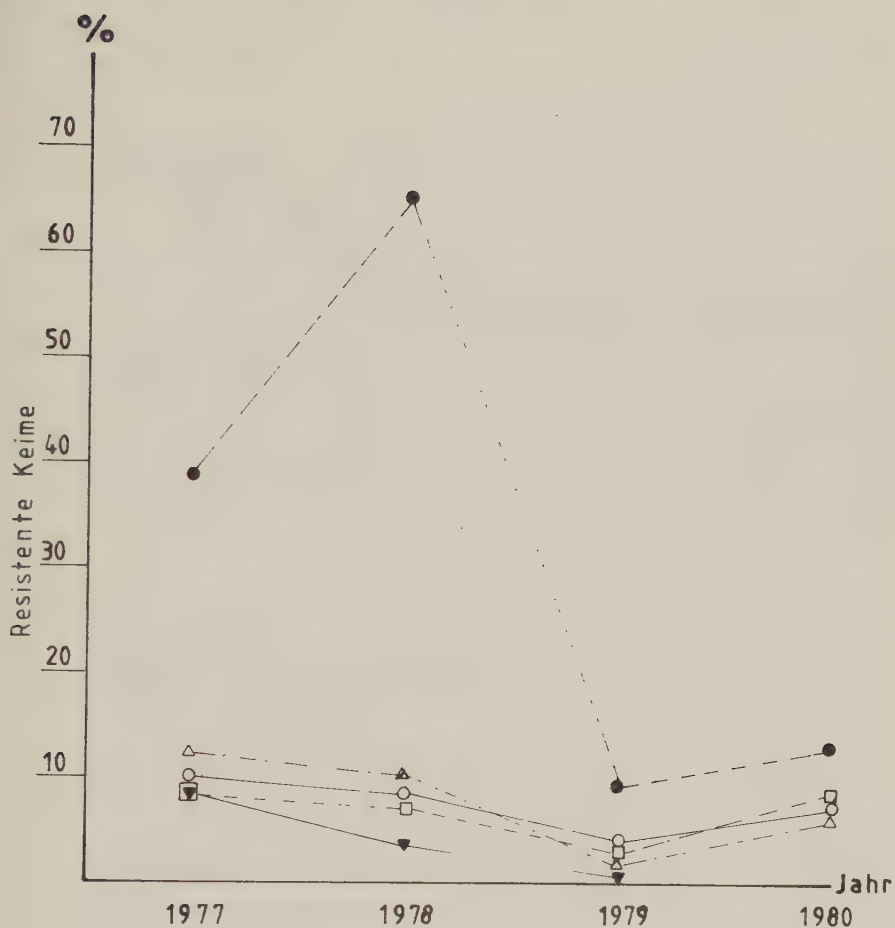


Abb. 15

Resistenzverhalten von *Pseudomonas aeruginosa*

- --- ● --- ● Carbencillin
- --- ○ --- ○ Gentamycin
- △ --- △ --- △ Tobramycin
- ▼ --- ▼ --- ▼ Amikocyclin
- --- □ --- □ Sisomycin

Tabelle 13:

99% Vertrauensgrenze

	Jahr	Anzahl der Keime	davon resist. in %	99%ige Vertrauensgrenze
<u>Carbencillin</u>				
	77	73	39,7%	25,01% - 54,79%
	78	111	65,7%	51,72% - 76,81%
Pseudomonas	79	147	9,5%	4,45% - 18,21%
aerug.	80	328	12,5%	8,13% - 18,34%

In Tabelle 14 wird die Auswertungsmethode für Pseudomonas aeruginosa noch einmal verdeutlicht: auch hier wurde unterschieden nach Urinen und Varia, sowie die Situation in den einzelnen Krankenhäusern untersucht. Da die Anzahl der Einsendungen, aus denen Pseudomonas isoliert werden konnte, nicht sehr groß war, mußten alle Einsendungen insgesamt ausgewertet werden, um eine Gesamtsituation zu erkennen. An dieser Stelle soll jedoch nur die Auswertung der Resistenzentwicklung von Pseudomonas gegenüber Carbenicillin dargestellt werden. Die Werte finden sich in Tabelle 13, die auch die 99%-Vertrauensgrenze aufzeigt.

Daraus wird der Rückgang der Resistenz

von 65,7% im Jahre 1978
auf 9,5% im Jahre 1979
bzw. auf 12,8% im Jahre 1980

deutlich. Das Jahr 1977 zeigt eine Resistenzquote von 39% auf der Grundlage äußerst weniger isolierter Keime.

Bei den anderen Antibiotika zeigt sich ebenfalls ein leichter kontinuierlicher Rückgang der Resistenz bzw. ein leichter Anstieg im Jahre 1980. Da aber die neuen Penicillinderivate erst 1980 eingeführt wurden, kann die Resistenz von *Pseudomonas* dieser neuen Generation gegenüber wegen der kurzen Zeitspanne nicht beurteilt werden.

Die Antibiotika Tobramycin, Sisomicin und Gentamicin haben sich um die 10 - 15%-Quote gehalten. Die 1980 errechneten Werte stimmen mit den neuesten Publikationen überein.

Abb. 6 verdeutlicht den Rückgang der resistenten Keime seit 1978 von 65,7% auf 9,5% im Jahre 1979. Dieses Ergebnis darf als signifikant und als besonders hoffnungsvoll für den weiteren therapeutischen Erfolg bei krankenhaushausinternen Infektionen bezeichnet werden.

Tabelle 14:

Urin

Augusta-Kranken-Anstalten

Jahr	77	78	79	80
Zahl der Keime	8	18	34	26
davon resistent { Ti.	4 - 50%	10 - 55%	3 - 8,8%	4 - 15,3%
Gen	3 - 37,5%	5,5%	4 - 11,7%	5 - 19,2%
TOB	6 - 75%	2 - 11,5%	1 - 2,9%	3 - 11,5%
Ami	2 - 25%	1 - 5,5%	1 - 2,9%	
Azl				1 = 3,8%
Siso	3 - 37,5%	1 - 5,5%	3 - 8,8%	5 - 19,2%

St. Josefs-Hospital

Jahr	77	78	79	80
Zahl der Keime	5	6	3	10
davon resistent { Ti.	2 - 40%	3 - 50%		1 - 10%
Gen	4 - 80,3%			
TOB	3 - 60%	1 - 16,6%		
Ami	2 - 40%			
Azl				
Siso	2 - 40%	1 - 16,6%		

Marienhospital

Jahr	77	78	79	80
Zahl der Keime	3	8	3	67
davon resistent { Ti.	2 - 66%	8 - 100%	1 - 33,3%	16 - 23,8%
Gen	1 - 33,3%	5 - 62,5%	1 - 33,3%	18 - 26,8%
TOB		5 - 62,5%		15 - 22,3%
Ami		3 - 37,5%		2 - 2,9%
Azl				3 - 4,4%
Siso	1 - 33,3%	2 - 25%	1 - 33,3%	17 - 25,3%

Landeskinderklinik

Jahr	77	78	79	80
Zahl der Keime	4	1	3	11
davon resistent { Ti.	1 - 50%	1		2 - 18,1%
Gen	1 - 25%			
TOB				
Ami	1 - 25%			
Azl				
Siso	1 - 25%			

Varia und Blutkultur
Augusta-Kranken-Anstalten

Jahr	77	78	79	80
Zahl der Keime	3	8	6	11
davon resistent {	Ti.	6 - 75%		2 - 33,3%
	Gen	1 - 33,3%	1 - 12,5%	
	TOB			
	Ami	1 - 33,3%		
	Azl			
	Siso			

St. Josefs-Hospital

Jahr	77	78	79	80
Zahl der Keime	4	13	10	32
davon resistent {	Ti.	1 - 25%	10 - 76,9%	2 - 6,25%
	Gen	1 - 25%	2 - 15,3%	
	TOB	1 - 25%	2 - 15,3%	
	Ami	1 - 25%		1 - 3,2%
	Azl			
	Siso		2 - 15,3%	

Marienhospital

Jahr		77	78	79	80
Zahl der Keime		15	33	43	78
davon resistent	Ti.	5 - 33%	21 - 63,6%	4 - 9,3%	8 - 10,2%
	Gen		1 - 3%	2 - 4,6%	
	TOB		2 - 6%	2 - 4,6%	
	Ami		1 - 3%	1 - 2,3%	
	Azl				
	Siso		2 - 6%	2 - 4,6%	

Landeskinderklinik

Jahr		77	78	79	80
Zahl der Keime		31	24	45	93
davon resistent	Ti	20-64,5%	14-58,3%	4 - 8,8%	8 - 8,6%
	Gen				
	TOB				
	Ami				
	Azl				
	Siso				

III. Diskussion

Die Auswertung der Einsendungen des Jahres 1977 zeigt, daß sich seit der Ersteinführung des Cephalothins in Deutschland im Jahre 1966 die Resistenzlage der Enterobacteriaceen nicht grundlegend verändert hat. Bei der Einführung von Cephalothin wurden 25 - 50% *E. coli*, 33 - 60% *Enterobacter*, 20 - 40% *Proteus mirabilis* und bis 60% Klebsiellen als primär resistent eingestuft (14). Aus diesen Unterlagen geht hervor, daß 1977 46,9% *E. coli*, 86,8% *Enterobacter*, 27,2% *Proteus* und 51% Klebsiellen resistent waren. Diese Ergebnisse stimmen mit den oben zitierten, mit Ausnahme *Enterobacter*, überein.

In den Jahren 1978 - 1979, also in der Zeit der breiten Anwendung der Ureidopenicilline und der dritten Generation der Cephalosporine, ist ein Rückgang der Resistenzhäufigkeit zu beobachten, wie die vorliegenden Errechnungen ausweisen. So ging die Resistenz gegenüber Ampicillin bei *Proteus mirabilis* von 16,5% auf 10% zurück, bei *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Carbencillin von 65,7% auf 12,8% gegenüber Cephalothin bei Klebsiellen von 51% auf 18,7%, bei *E. coli* von 46,9% auf 8,1% und bei *Proteus mirabilis* von 27,2% auf 5,6%. Die Bestimmung der 99%-Vertrauensgrenze (Tabelle 3) läßt erkennen, daß sich die Binominalverteilungen für Ampicillin sowie für Cephalothin bei *E. coli*, *Proteus mirabilis* und Klebsiellen auf dem 99%-Niveau nicht überschneiden.

Eine Auswertung der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, die die Ergebnisse der Resistenzbestimmung von 18 verschiedenen Labors für jeweils eine Woche pro Untersuchungsperiode umfaßt (17), läßt für Cephalothin einen analogen Trend nur für Klebsiellen erkennen (Tabelle 15).

Tabelle 15:

Resistenzentwicklung von Klebsiellen gegenüber Cephalothin
(Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft)

Untersuchungs- periode	Anzahl der Isolate	davon resistent in%	99%-Vertrauens- bereich
Mai 1975	100	25	14,8 - 37,7
Nov. 1975	158	24	15,6 - 33,4
Nov. 1976	59	19	7,7 - 34,8
Mai 1977	58	16	5,6 - 31,3
Nov. 1977	215	19	16,6 - 28,7
Mai 1978	221	19	14,0 - 29,3
Nov. 1978	236	16	9,8 - 21,9
Mai 1979	206	15	9,5 - 23,1
Nov. 1979	138	14	7,0 - 22,5

Wir können auch die Ergebnisse der Arbeit über das Claforan (15), die sich mit klinischen Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cefotaxime in den Jahren 1978 - 1979 beschäftigt, als Vergleich zu unseren Daten heranziehen. Diese Ergebnisse sind dargestellt als "Heilungsrate in %", gemeint ist ebenfalls eine abgesunkene Resistenzrate der Keime unter dem Einfluß von Cefotaxime, einem Cephalosporin der III. Generation. Der Übersichtlichkeit halber sind nachstehend die Ergebnisse dieser Arbeit (15) wiedergegeben:

Bakterien	Anzahl der Patienten	Heilungsrate in %
E. coli	416	89%
Klebsiella	181	80%
Proteus mirabilis	125	85%
Pseudomonas aerg.	141	59%

Am Beispiel der Klebsiellen beträgt die Heilungsrate 80%, also kann man die restlichen 20% als Resistenzrate bezeichnen. Wenn wir auf unsere Unterlagen zurückkommen stellen wir fest, daß - im Jahre 1980 - bei Klebsiellen gegenüber Cephalothin die Resistenzrate 18,7% ausmachte. Dieser Vergleich ist als Bestätigung unserer Errechnungen in Bezug auf Cephalosporine zu sehen.

Die Resistenzentwicklung der beiden weiteren Substanzen, Sulfamethoxazol-Trimethoprim (SXT) und Gentamicin verläuft anders als die der Cephalosporine. Bei SXT ist eine Zunahme von ca. 10%, d.h. eine Steigerung der Resistenzquote von 10 - 15% auf ca. 20 - 30% zu verzeichnen (im einzelnen: bei E. coli um 12,9% auf 22,3% im Jahre 1980; bei Proteus mirabilis um 9,6% auf 19,7% im Jahre 1980; bei Enterobacter um 16,7% auf 22,2% im Jahre 1980). Klebsiellen bleiben in den Werten der Resistenzquoten stabil, es ist allenfalls ein leichter Rückgang von Resistenz festzustellen.

Eine Änderung des Resistenzverhaltens von Enterobacteriaceen gegenüber Gentamicin während der Jahre 1977 - 1980 ließ sich nicht feststellen. Die Daten der Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft aus dem Jahre 1975 stimmen mit den eigenen aus dem Jahre 1980 überein.

	E.coli	Proteus mirabilis	Klebsiellen	Pseudomonas aerug.
Daten der Studie der Paul-Ehrlich-Gesell- schaft aus dem Jahre 1975	2%	3%	17%	8%
Eigene Daten aus dem Jahre 1980	2%	3%	15,3%	7%

Die vorliegenden Daten zeigen deutlich einen Trend in der Entwicklung von Resistenzquoten; zunächst in der Gesamtauswertung (Tabelle 2), dann aber auch in der Auswertung für jedes der vier Krankenhäuser (Tabellen 4,5,6,7). Obwohl sich aus den einzelnen Krankenhäusern kaum jemals identische Werte errechnen lassen, ist doch der Trend-Rückgang der Resistenz gegenüber β -Laktamantibiotika im allgemeinen überall zu erkennen. Besonders eindrucksvoll sind die Veränderungen der Resistenzentwicklung gegenüber Cephalothin. Vergleichen wir die Daten der einzelnen Krankenhäuser untereinander, so stellen wir fest, daß z.B. bei Ampicillin der Resistenzrückgang bei den einzelnen Bakterienstämmen unterschiedlich ausfällt. So beträgt der Rückgang z.B. bei *Proteus mirabilis* im St. Josefs-Hospital 20% (dies ist der höchste Wert), im Augusta-Krankenhaus jedoch 6%. Die Werte aus dem Marienhospital und der Landes-Kinderklinik liegen innerhalb dieses Bereiches.

Die Prozentraten für den Rückgang der Resistenz liegen bei Cephalothin:

für E. coli zwischen 42,1% im Marienhospital und
36,1% in der Landes-Kinderklinik;

für Proteus mirabilis zwischen 22,3% im Augusta-Krankenhaus und 12,3% in der Landes-Kinderklinik; (eine Ausnahme bildet hier das St. Josefs-Hospital, wo die Resistenz von Proteus mirabilis bei Cephalothin um 42,3% sinkt. Diese Ziffer erklärt sich aus der geringen Zahl der isolierten Keime im Jahre 1980).

für Klebsiellen zwischen 60,3% im St. Josefs-Hospital und 21,2% im Marienhospital.

Bei Sulfamethoxazol-Trimethoprim (SXT) ist, wie auch aus der Gesamtauswertung ersichtlich, ein allgemeiner Anstieg der Resistenz zu verzeichnen, jedenfalls für E. coli und Proteus mirabilis. Eine Ausnahme bilden die Klebsiellen, die einen Rückgang der Resistenz um ca. 7% aufzeigen. Im Marienhospital Herne ist allerdings, im Gegensatz zu den übrigen Krankenhäusern, ein Anstieg der resistenten Klebsiella-Keime um ca. 12% zu errechnen.

Der sich abzeichnende Trend der Resistenzentwicklung sollte in einem weiteren Kapitel der vorliegenden Arbeit noch einmal durch eine andere Betrachtungsweise bestätigt werden, nämlich durch einen Vergleich der Gesamtauswertung mit einer Auswertung von Keimen, die aus Varia bzw. aus Urin isoliert worden waren.

Bei E. coli, die aus Varia isoliert worden waren, liegen die Prozentwerte für den Rückgang der Resistenz gegenüber Ampicillin im gleichen Bereich wie die Werte der Gesamtauswertung. Bei Keimen, die aus Urin isoliert worden waren, zeigte sich fast ideale Übereinstimmung.

Resistenz gegenüber Ampicillin

Jahr	Keim	Gesamtauswertung	Urine
1977	E. coli	35,7%	31,2%
1980	E. coli	27,8%	27,3%
1977	Proteus mirabilis	16,5%	14,0%
1980	Proteus mirabilis	10%	9,4%

Gegenüber Cephalothin ist bei E. coli, die sowohl aus Varia als auch aus Urinen isoliert worden waren, der Prozentwert für den Rückgang der Resistenz im gleichen Bereich wie die Werte der Gesamtauswertung. Bei Proteus mirabilis liegen die aus Urinen errechneten Werte um 4% höher als die der Gesamtauswertung. Auch bei Klebsiellen liegt der aus Urinen errechnete Wert um 11,3% höher als bei der Gesamtauswertung. Die Unterschiede sind mit der Zahl der isolierten Keime verbunden, widersprechen aber nicht dem allgemeinen Trend der Resistenzentwicklung.

Die Resistenzentwicklung gegenüber SXT bei Keimen, die sowohl aus Varia als auch aus Urinen isoliert worden waren, liegt im gleichen Bereich wie die Werte der Gesamtauswertung. Eine Ausnahme bilden wiederum die Klebsiellen, die aus Urinen isoliert worden waren.

Die Daten dieser Arbeit können darauf hinweisen, daß der Einsatz neuer Antibiotika mit verbesserten Eigenschaften wie erhöhter Laktamase-Stabilität und verbessertem Penetrationsvermögen auch die gesamte Resistenzsituation verbessern kann. Viele Autoren vertreten noch immer die

Ansicht, daß man Neuentwicklungen von Antibiotika in Reserve halten sollte, um in Notfällen sicher wirksame Mittel zur Verfügung zu haben (19). Andererseits wird aber auch gefordert, daß das Erregerspektrum sowie die Resistenzquote eines Erregers bei der Wahl des Therapeutikums vorrangig gesehen werden müsse. Die hier vorgelegten Befunde lassen es notwendig erscheinen, die erwähnten Ansichten kritisch zu überdenken. Nach wie vor gilt der Satz Richmonds: "Alle unsere Anstrengungen sollten also darauf gerichtet sein, den Selektionsdruck so weit wie möglich zu reduzieren. Nur auf diese Weise können wir auf eine Verringerung des Reservoirs resistenter Keime hoffen."

IV. Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Resistenzbestimmungen von Enterobacteriaceen gegen Ampicillin, Cephalothin, Gentamicin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol der Jahre 1977 - 1980 wurden ausgewertet. Dabei zeigte sich eine Abnahme der Frequenz Cephalothin-resistenter *E. coli*, *Proteus mirabilis* und Klebsiellen. Die Zahl der gegenüber Ampicillin resistenten *Proteus-mirabilis*-Isolate gegenüber Carbencillin-resistenten *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate nahm ebenfalls ab. Das Resistenzverhalten gegenüber Gentamicin änderte sich in dem Beobachtungszeitraum nicht. Gegenüber SXT war bei *E. coli* und *Proteus mirabilis* eine Zunahme der Häufigkeit resistenter Stämme zu beobachten. Die Ergebnisse zeigen sich sowohl in der Auswertung aller isolierten Keime, in der Auswertung der isolierten Keime eines jeweiligen Krankenhauses, sowie in der Auswertung der isolierten Keime nach ihrer Herkunft, d.h. nach Isolierung aus Varia oder Urin.

V. LITERATURVERZEICHNIS:

- 1 Mutschler, Ernst:
Arzneimittelwirkungen.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Stuttgart, 1981.
- 2 Pschyrembel:
Klinisches Wörterbuch.
Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1977.
- 3 Lang, Emmerich:
Antibiotika-Therapie.
Werk-Verlag Dr. Banaschewski, München-
Gräfelting, 1975.
- 4 Knothe, H.:
Tabellarium der Chemotherapie.
Aesopus, Verlag GmbH, Basel, München, 1978.
- 5 Schrunner, E. und Limbert, M.:
Der weite Weg zu einem neuen Antibiotikum.
Hoechst, 1980.
- 6 Cullmann, W., Opferkuch, W., Stieglitz, M.:
Minimale Hemmkonzentrationen von β -Lactam-
Antibiotika und β -Laktamasegehalt Ampicillin-
resistenter Keime. In: Antimikrobielle
Chemotherapie - Piperacillin-Symposium,
W. Siegenthaler und K. Benkert (Hrsg.),
Martinsried/München, 1980.
- 7 Wagner, W.H.:
Die gegenwärtige Resistenzsituation.
Immunität und Infektion 6, 1980, 1978.

- 8 Schrunner, E.:
Bakterielle Antibiotikaresistenz.
D.M.W. 1981, 106 Jg., Nr. 9.
- 9 Wiedemann, B.:
Wettlauf der Chemotherapie mit der
Resistenzentwicklung bei den Krankheitserregern.
Deutsche Apotheker-Zeitung, 120 Jg., Nr. 51/52,
1980/12.
- 10 Drews, J.:
Resistenzplasmide in Bakterien.
Med. Klin. 74 (1979), 935 - 944, Nr. 24.
- 11 Opferkuch, W.:
Editorial
Immunität und Infektion 9, 77, 1981.
- 12 Gullmann, W., Opferkuch, W., Schäfer, D. und
Stieglitz, M.:
Ändert sich die Antibiotika-Resistenz?
Fortschr. Med. 100 (7), 260, 1982.
- 13 Marget, W. und Roos, G.:
Das Arsenal der Cephalosporine.
MMW 123 (1981), Nr. 45.
- 14 Walter, A.M., Heilmeyer, L. (Hrsg.):
Antibiotikafibel.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1965.
- 15 Calforan-Internationa. Symposium on Cefotaxime
(HR 756), Genf, 27. - 28. März 1980, "Referate
ausgewählter Vorträge".
Hoechst AG - Medizinische Abteilung - April 1980.

- 16 Wahring:
 Deutsches Wörterbuch.
 Bertelsmann Lexikon-Verlag, 1979.
- 17 Rehm, W.F.:
 Auswertung der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-
 Gesellschaft.
 Unveröffentlichte Befunde, 1981.
- 18 Baars, B. und Opferkuch, W.:
 Wichtige Parameter des Agar-Diffusions-Testes
 zur bakteriellen Antibiotika-Resistenzbestimmung.
 Lab. Med. 3, 129, 1979.
- 19 Neumann, P., Rosin, H.:
 Fortschritte in der antibakteriellen Therapie.
 Internist 19 (1978), 663 - 671.

LEBENS LAUF

Name: Irene Kubischik, geb. Peschka

geboren: 16. Februar 1944 in Gleiwitz/O.S.

Familienstand: verheiratet seit 15.4.1967 mit
Reinhard Kubischik
2 Kinder:
Thomas, geboren am 11.2.1969
Michael, geboren am 7.5.1972

Schul Ausbildung: 1950 - 1956 Volksschule in Gleiwitz
1956 - 1962 Gymnasium in Gleiwitz

Hochschulausbildung: 1962 - 1968 Medizinstudium an der
Medizinischen Hochschule in
Katowitz;
Staatsexamen im August 1968;

Fachausbildung: Ärztin für Allgemeinmedizin
Ärztin für Kinderheilkunde

berufliche September 1968 - August 1978
Tätigkeit: Ärztin in Klinik und Ambulanz

Einreise in die
Bundesrepublik
Deutschland: 29.8.1978

Niederlassung: Praktischer Arzt in Bochum-Linden
1.4.1981

Ich versichere, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig
verfaßt und keine anderen als die angegebenen Quellen
und Hilfsmittel benutzt habe.

Bochum, im März 1983

Heute zu Mitternacht
(Unterschrift)

